

REGISTRO OFICIAL[®]

ÓRGANO DE LA REPÚBLICA DEL ECUADOR



**AGENCIA NACIONAL DE
REGULACIÓN, CONTROL Y
VIGILANCIA SANITARIA - ARCSA,
DOCTOR LEOPOLDO IZQUIETA PÉREZ**

**RESOLUCIÓN
No. ARCSA-DE-2026-002-DASP**

**INSTRUCTIVO EXTERNO IE-B.3.2.1-MB-02,
VERSIÓN 4, DENOMINADO “INSCRIPCIÓN,
REINSCRIPCIÓN, MODIFICACIÓN
Y CANCELACIÓN DEL REGISTRO
SANITARIO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
DE USO HUMANO”**

RESOLUCIÓN ARCSA-DE-2026-002-DASP**LA DIRECCIÓN EJECUTIVA DE LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN,
CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA- ARCSA, DOCTOR LEOPOLDO IZQUIETA
PÉREZ****CONSIDERANDO:**

- Que,** la Constitución de la República del Ecuador, en el artículo 32, manda: *“La Salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, (...) y otros que sustentan el buen vivir”*;
- Que,** la Constitución de la República del Ecuador en su artículo 361, prevé: *“El Estado ejercerá la rectoría del sistema a través de la autoridad sanitaria nacional, será responsable de formular la política nacional de salud, y normará, regulará y controlará todas las actividades relacionadas con la salud, así como el funcionamiento de las entidades del sector”*;
- Que,** la Constitución de la República del Ecuador, en su artículo 363, determina: *“El Estado será responsable de: (...) 7. Garantizar la disponibilidad y acceso a medicamentos de calidad, seguros y eficaces, regular su comercialización y promover la producción nacional y la utilización de medicamentos genéricos que respondan a las necesidades epidemiológicas de la población. En el acceso a medicamentos, los intereses de la salud pública prevalecerán sobre los económicos y comerciales (...)”*;
- Que,** la Constitución de la República del Ecuador, en su artículo 424, dispone: *“(...) La Constitución es la norma suprema y prevalece sobre cualquier otra del ordenamiento jurídico. Las normas y los actos del poder público deberán mantener conformidad con las disposiciones constitucionales; en caso contrario carecerán de eficacia jurídica (...)”*;
- Que,** la Constitución de la República del Ecuador, en su artículo 425, determina que el orden jerárquico de aplicación de las normas será el siguiente: *“(...) La Constitución; los tratados y convenios internacionales; las leyes orgánicas; las leyes ordinarias; las normas regionales y las ordenanzas distritales; los decretos y reglamentos; las ordenanzas; los acuerdos y las resoluciones; y los demás actos y decisiones de los poderes públicos (...)”*;
- Que,** la Ley Orgánica de Salud, en su artículo 6, dispone: *“(...) Es responsabilidad del Ministerio de Salud Pública, numeral 18.- Regular y realizar el control sanitario de la producción, importación, distribución, almacenamiento, transporte, comercialización, dispensación y expendio de (...) medicamentos y otros productos para uso y consumo humano (...)”*;
- Que,** la Ley Orgánica de Salud, en su artículo 129, dispone: *“El cumplimiento de las normas de vigilancia y control sanitario es obligatorio para todas las instituciones, organismo y establecimientos públicos y privados que realicen actividades de producción, importación, exportación, almacenamiento,*

transporte, distribución, comercialización y expendio de productos de uso y consumo humano”;

- Que,** la Ley Orgánica de Salud en su artículo 132, establece: *“Las actividades de vigilancia y control sanitario incluyen las de control de calidad, inocuidad y seguridad de los productos procesados de uso y consumo humano, así como la verificación del cumplimiento de los requisitos técnicos y sanitarios en los establecimientos dedicados a la producción, almacenamiento, distribución, comercialización, importación y exportación de los productos señalados”;*
- Que,** la Ley Orgánica de Salud en su artículo 137, dispone: *“(…) Están sujetos a la obtención de registro sanitario los medicamentos en general en la forma prevista en esta Ley, productos biológicos, productos naturales procesados de uso medicinal, productos dentales, dispositivos médicos y reactivos bioquímicos de diagnóstico, fabricados en el territorio nacional o en el exterior, para su importación, comercialización, dispensación y expendio. Las donaciones de productos señalados en los incisos anteriores, se someterán a los requisitos establecidos en el reglamento que para el efecto dicte la autoridad competente”;*
- Que,** la Ley Orgánica de Salud en su artículo 138, determina: *“La Autoridad Sanitaria Nacional, a través de su entidad competente otorgará, suspenderá, cancelará o reinscribirá, la notificación sanitaria o el registro sanitario correspondiente, previo el cumplimiento de los trámites requisitos y plazos señalados en esta Ley y sus reglamentos, de acuerdo a las directrices y normas emitidas por la entidad competente de la autoridad sanitaria nacional, la cual fijará el pago de un importe para la inscripción y reinscripción de dicha notificación o registro sanitario (...)”;*
- Que,** mediante Decreto Ejecutivo No. 1290, publicado en el Suplemento del Registro Oficial No. 788 de 13 de septiembre de 2012, y sus reformas, se escinde el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical “Dr. Leopoldo Izquieta Pérez” y se crea el Instituto Nacional de Salud Pública e Investigaciones INSPI y la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez; estableciendo la competencia, atribuciones y responsabilidades de la ARCSA;
- Que,** mediante Decreto Ejecutivo Nro. 544 de fecha 14 de enero de 2015, publicado en el Registro Oficial Nro. 428 de fecha 30 de enero de 2015, se reformó el Decreto Ejecutivo Nro. 1290 de creación de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria, publicado en el Suplemento del Registro Oficial Nro. 788 de fecha 13 de septiembre de 2012; en el cual se establece en el artículo 10 como una de las atribuciones y responsabilidades de la ARCSA, expedir la normativa técnica, estándares y protocolos para el control y vigilancia sanitaria de los productos y establecimientos descritos en el artículo 9 del referido Decreto;
- Que,** mediante la Resolución No. ARCSA-DE-038-2020-MAFG, publicada en el Registro Oficial Suplemento 369 del 13 de enero de 2021, (última reforma: 05-diciembre-2022) se expide la Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para la Emisión de Actos Administrativos Normativos Contemplados en las Atribuciones

de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria-ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez;

- Que,** la Resolución ARCSA-DE-038-2020-MAFG, en su artículo 32, dispone: *“Los instructivos que contengan requisitos adicionales a los establecidos en las normativas técnicas sanitarias emitidas por la Agencia, deberán continuar con el proceso de consulta pública y serán publicados en Registro Oficial (...).”*;
- Que,** la Resolución ARCSA-DE-2024-049-DASP, publicada en Suplemento del Registro Oficial Nro. 726 del 21 de enero de 2025, a través de la cual se emite la *“Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para la obtención del registro sanitario, control y vigilancia de productos biológicos de uso humano”*, establece en el Art. 9: *“Para la obtención del registro sanitario de productos biológicos, el solicitante o titular del registro sanitario presentará una solicitud individual a la ARCSA o quien ejerza sus competencias, por cada forma farmacéutica, por cada concentración del ingrediente farmacéutico activo y por cada dosis del producto terminado, a través del formulario de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) del Portal Web ECUAPASS o la plataforma informática que la ARCSA determine. El formulario debe ser completado conforme el instructivo que la Agencia dispone para el efecto (...).”*;
- Que,** el Art. 36 de la Resolución ibídem, establece: *“(...) El titular del registro sanitario debe notificar a la ARCSA las modificaciones antes descritas, a través del formulario de solicitud de modificación de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) del Portal Web ECUAPASS o la plataforma informática que la ARCSA determine, indicando el tipo de modificación a realizar y adjuntando los requisitos técnicos y/o legales que respalden dicha modificación, conforme al instructivo que la Agencia elabore para el efecto, empleando como referencia las guías técnicas de las autoridades catalogadas por la OMS.”*;
- Que,** mediante Informe Jurídico Nro. ARCSA-INF-DAJ-2026-007, contenido en el Memorando Nro. ARCSA-ARCSA-DAJ-2026-0033-M, de fecha 14 de enero de 2026, la Dirección de Asesoría Jurídica concluye: *“(...) las reformas propuestas al Instructivo Externo IE-B.3.2.1-MB-02, versión 4 se encuentran dentro del ámbito de competencias de ARCSA, estas guardan relación con la Normativa Técnica Sanitaria de productos biológicos de uso humano, no introducen disposiciones contrarias a la Constitución, la Ley Orgánica de Salud ni a normativa de jerarquía superior, responden a necesidades técnicas debidamente motivadas por las áreas competentes. En consecuencia, son jurídicamente viables”*;
- Que,** por medio de la Acción de personal Nro. 00107-ARCSA-DTH-2024, que rige desde el 04 de marzo del 2024, se expidió el nombramiento al Mgs. Daniel Antonio Sánchez Procel, como Director Ejecutivo de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez;

En ejercicio de las atribuciones contempladas en el artículo 10 del Decreto Ejecutivo Nro. 1290 publicado en el Suplemento del Registro Oficial Nro. 788 de 13 de septiembre de 2012, reformado mediante Decreto Ejecutivo Nro. 544 de 14 de enero de 2015

publicado en el Registro Oficial 428 de 30 del mismo mes y año, la Dirección Ejecutiva de la ARCSA;

RESUELVE:

ARTÍCULO ÚNICO.- Expedir el Instructivo Externo IE-B.3.2.1-MB-02, versión 4, denominado “*Inscripción, reinscripción, modificación y cancelación del registro sanitario de productos biológicos de uso humano*”, en aplicación a las directrices estipuladas en la Resolución ARCSA-DE-2024-049-DASP, a través de la cual se emite la “*Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para la obtención del registro sanitario, control y vigilancia de productos biológicos de uso humano*”, publicada en Suplemento del Registro Oficial Nro. 726 del 21 de enero de 2025.

DISPOSICIÓN DEROGATORIA

Deróguese de forma expresa la Resolución ARCSA-DE-2025-021-DASP publicada en el Suplemento del Registro Oficial N° 78 del 10 de julio de 2025, por medio de la cual se expide el Instructivo Externo IE-B.3.2.1-MB-02, versión 3, denominado: “*Inscripción, reinscripción, modificación y cancelación del registro sanitario de productos biológicos de uso humano*”.

DISPOSICIÓN FINAL

Encárguese de la ejecución y verificación del cumplimiento de la presente Resolución a la Coordinación General Técnica de Certificaciones o quien ejerza sus competencias, por intermedio de la Dirección Técnica competente, dentro del ámbito de sus atribuciones; y a la Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior o quien ejerza sus competencias, por intermedio de la Dirección Técnica competente, dentro del ámbito de sus atribuciones.

La presente resolución entrará en vigencia a partir de su suscripción, sin perjuicio de su publicación en Registro Oficial.

Dado en la ciudad de Guayaquil, el 23 de enero de 2026.



**Dr. Daniel Antonio Sánchez Procel, Mgs.
DIRECTOR EJECUTIVO DE LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN,
CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA - ARCSA, DOCTOR LEOPOLDO IZQUIETA
PÉREZ.**

**Agencia Nacional de Regulación,
Control y Vigilancia Sanitaria**

INSTRUCTIVO EXTERNO

INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO

Versión [4.0]

**Coordinación General Técnica de Certificaciones
Dirección Técnica de Registro Sanitario, Notificación Sanitaria
Obligatoria y Autorizaciones**

23 de Enero, 2026

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO. DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.



INSTRUCTIVO EXTERNO INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MB-02
	VERSIÓN	4.0
	Página 3 de 90	

CONTROL DE CAMBIOS

Versión	Descripción	Fecha de Actualización
1.0	Emisión del instructivo original, mediante el cual se derogan los siguientes instructivos: <ul style="list-style-type: none"> a. Instructivo Externo: Requisitos para la inscripción, reinscripción, homologación y modificación del registro sanitario de medicamentos biológicos extranjeros IE-B.3.2.1-MB-01. b. Instructivo de requisitos que se deben adjuntar para la inscripción del registro sanitario de medicamentos biológicos nacionales F-SGC-DEMNP-MB-001. c. Instructivo de requisitos que se deben adjuntar para la reinscripción y modificación del registro sanitario de medicamentos biológicos F-SGC-DEMNP-MB-003. 	FEBRERO / 2020
2.0	-Inclusión definición de kit de administración -Anexo 1. Modificación del numeral 1.2.6 (requisitos mínimos bajo la denominación “Kit de administración”). -Anexo 1. Inclusión de nota aclaratoria en el numeral 1.4.3, referente al kit de administración .	OCTUBRE / 2020
3.0	Principales modificaciones realizadas: <ul style="list-style-type: none"> a. Actualizaciones conforme lo establecido en la Resolución ARCSA-DE-2024-049-DASP a través de la cual se emite la “Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para la obtención del registro sanitario, control y vigilancia de productos biológicos de uso humano” (publicada en Suplemento del Registro Oficial Nro. 726 del 21-ene.-2025). b. Cambio del nombre del instructivo, de “Inscripción, reinscripción y modificación del registro sanitario de medicamentos biológicos” a “Inscripción, reinscripción, modificación y cancelación del registro sanitario de productos biológicos de uso humano”. c. Actualización de la sección 2. “Consideraciones generales”, sección 3. “Definiciones” y sección 4. “Instrucciones”. d. Inclusión de sección 5. “Referencias bibliográficas”. e. Sustitución del Anexo 1: “Guía de Usuario. Requisitos para la inscripción y reinscripción del registro sanitario de medicamentos biológicos” por: Anexo 1 “Guía de Usuario. 	JUNIO / 2025

	<p>Requisitos para la modificación del registro sanitario de vacunas”.</p> <p>f. Sustitución del Anexo 2: “Guía de Usuario: Requisitos para la Modificación del Registro Sanitario de Medicamentos biológicos” por: Anexo 2 “Guía de Usuario. Requisitos para la modificación del registro sanitario de hemoderivados, productos biotecnológicos y biosimilares, productos alérgenos de origen biológico, sueros inmunes y medicamentos de terapia avanzada”.</p>	
<p>4.0</p>	<p>Principales modificaciones realizadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Inclusión como medio adicional de ingreso de documentos que exceden la capacidad de almacenamiento de la VUE el uso de CD u otro dispositivo de almacenamiento electrónico; b. Aumento del plazo para el ingreso de las etiquetas definitivas y prospecto que sean impactados por una modificación o notificación al registro sanitario aprobada, de 5 días a 6 meses; c. Aclarar que toda modificación de un producto biológico de uso humano inscrito por homologación, previamente aprobada por la autoridad catalogada por la OMS con la cual se homologó el registro, tiene una complejidad baja (menor); d. Inclusión del numeral 2.25 en la sección 2. “Consideraciones generales”; e. Actualización de la sección 4.1.2. “Reinscripción del registro sanitario”, sección 4.1.4. “Cancelación voluntaria del registro sanitario”, sección 4.2.1. “Requisitos para la inscripción del registro sanitario de productos biológicos de uso humano por el proceso general”, sección 4.2.3 “Requisitos para la reinscripción del registro sanitario de productos biológicos de uso humano” y sección 4.2.2. “Requisitos para la inscripción del registro sanitario de productos biológicos de uso humano por el proceso de homologación”; f. Inclusión de la Nota 19, Nota 20 y Nota 23 y actualización de la secuencia de las demás notas informativas; g. Actualización de la Nota 8, Nota 10, Nota 28 y Nota 29; h. Aclaración que la firma electrónica empleada en documentos técnicos o legales debe permitir validar su autenticidad, conforme lo dispuesto en el Art. 15 de la Ley de Comercio Electrónico, firmas electrónicas y mensajes de datos, o documento que la reforme o sustituya; 	<p>ENERO/ 2026</p>

	<ul style="list-style-type: none"> i. Actualización de los anexos por corrección tipográficas y cambio de la complejidad de la modificación de inclusión de una contraindicación y/o advertencia; y j. Actualización del instructivo y anexos con la nueva imagen gubernamental. 	
--	--	--

CONTENIDO

1. OBJETIVO.....
2. CONSIDERACIONES GENERALES.....
3. DEFINICIONES.....
4. INSTRUCCIONES
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
6. ANEXOS

1. OBJETIVO

Orientar al usuario externo sobre el procedimiento y los requisitos necesarios para solicitar la inscripción (general u homologación), reinscripción, modificación y cancelación voluntaria del certificado de registro sanitario de productos biológicos de uso humano, ante la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez.

2. CONSIDERACIONES GENERALES

2.1. El presente instructivo se sustenta en la siguiente base legal:

- a. La Ley Orgánica de Salud (publicada en el Suplemento del Registro Oficial 423, del 22-dic.-2006) (última modificación: 16-may.-2023), o documento que la sustituya o modifique.
- b. La Resolución ARCSA-DE-2024-049-DASP mediante la cual se emite la *“Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para la obtención del registro sanitario, control y vigilancia de productos biológicos de uso humano”* (publicada en Suplemento del Registro Oficial Nro. 726 del 21-ene.-2025).
- c. La Resolución ARCSA-DE-2018-019-JCGO a través de la cual se expide el *“Reglamento para el cobro de importes por los servicios brindados por la ARCSA a nivel nacional”* (publicada en Registro Oficial 353, 23-oct.-2018) (última modificación: 06-mar.-2023), y sus reformas.
- d. La Resolución ARCSA-DE-001-2019-JCGO a través de la cual se emite las *“Directrices para realizar notificaciones al registro sanitario de medicamentos en general y productos biológicos”* (publicada en Registro Oficial 468, 15-abr.-2019) (última modificación: 25-jul.-2024), o documento que la sustituya o modifique.
- e. La Resolución ARCSA-DE-2022-002-AKRG a través de la cual se emite la *“Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para autorizar la comercialización bajo la modalidad de pack y el agotamiento de existencias de envases, etiquetas, prospectos y del producto terminado de medicamentos en general, productos biológicos, productos naturales procesados de uso medicinal y de productos homeopáticos”* (publicada en Registro Oficial, 24-feb.-2022) o documento que la sustituya o modifique.
- f. La Resolución ARCSA-DE-2023-001-AKRG a través de la cual se expide la *“Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para otorgar el permiso de funcionamiento sanitario a los establecimientos sujetos a control y vigilancia sanitaria, con excepción de los establecimientos de servicios de salud”* (publicada en Registro Oficial 238, 26-ene.-2023) (última modificación: 24-oct.-2023) o documento que la sustituya o modifique.
- g. Demás normativa relacionada y vigente.

- 2.2. Para la elaboración del presente instructivo se emplearon como referencias internacionales las guías del Consejo Internacional para la Armonización de los requisitos técnicos de los productos farmacéuticos para uso humano (ICH), las *“Directrices sobre procedimientos y requisitos de datos para cambios en las vacunas aprobadas”* (publicada en el Anexo 4 de la Serie de Informes Técnicos No. 993 del Comité de Expertos sobre normalización biológica, Reporte Nro. 65 de la OMS del 2015), las *“Directrices sobre procedimientos y requisitos de datos para cambios en productos bioterapéuticos aprobados”* (publicada en el Anexo 3 de la Serie de Informes Técnicos No. 1011 del Comité de Expertos sobre normalización biológica, Reporte Nro. 68 de la OMS del 2018), la *“Guía para modificaciones a las condiciones de registro sanitario de vacunas”* publicada por la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), las *“Buenas prácticas de utilización de decisiones regulatorias de otras jurisdicciones (reliance) en la regulación de productos médicos: Principios y consideraciones de alto nivel”* (publicada en el Anexo 10 de la Serie de Informes Técnicos No. 1033 del Comité de expertos sobre especificaciones para preparaciones farmacéuticas, Reporte Nro. 55 de la OMS del 2021), las *“Directrices para la evaluación de biosimilares”* (publicada en Sustitución del Anexo 2 de la Serie de Informes Técnicos de la OMS Nro. 977), y demás guías de internacionales.
- 2.3. La inscripción, reinscripción y modificación del registro sanitario está sujeta al pago del importe establecido en el tarifario vigente que la ARCSA disponga para el efecto, de conformidad con la Ley Orgánica de Salud y normativa correspondiente.
- 2.4. La vigencia del registro sanitario de productos biológicos de uso humano, será de cinco (5) años, contados a partir de su fecha de concesión, pudiendo renovarse por periodos iguales. El producto biológico se registrará con un número único para su comercialización a nivel nacional.
- 2.5. La solicitud de inscripción (general u homologación), reinscripción o modificación del registro sanitario se enviará vía electrónica a la ARCSA, a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) del portal web ECUAPASS, conforme lo descrito en el *“Instructivo Externo: Procedimiento para inscripción, reinscripción y modificación del registro sanitario de: alimentos procesados, medicamentos en general, medicamentos biológicos, medicamentos homeopáticos, productos naturales procesados de uso medicinal, dispositivos médicos, reactivos bioquímicos, plaguicidas y productos higiénicos de uso industrial, a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE)”*, código IE-D.1.1-VUE-01, o documento que lo sustituya; o a través de la plataforma informática que la ARCSA establezca para el efecto.
- 2.6. Para la obtención del registro sanitario de productos biológicos, el solicitante o titular del registro sanitario presentará una solicitud individual a la ARCSA o quien ejerza sus competencias, por cada forma farmacéutica, por cada concentración del ingrediente farmacéutico activo y por cada dosis del producto terminado (se exceptúa un registro sanitario diferente por cada dosis del producto cuando todas las presentaciones

comerciales del producto biológico se detallan en un mismo Certificado de Producto Farmacéutico – CPF). Las vacunas multidosis se inscribirán en un mismo registro sanitario. Las solicitudes de registros sanitarios por cada dosis del producto terminado aplicarán desde la entrada en vigencia de la Resolución ARCSA-DE-2024-049-DASP (el 20 de junio de 2025). Aquellos productos biológicos (o solicitudes de registro sanitario ingresadas antes del 20 de junio de 2025) que tengan en un mismo registro sanitario varias dosis podrán mantener dicha particularidad mientras su registro se encuentre vigente, incluso durante sus reinscripciones.

- 2.7.** Los requisitos que se mencionan en el presente instructivo y que se adjuntarán a la solicitud de inscripción (general u homologación), reinscripción o modificación, deben estar en formato PDF y tener caracteres legibles (es decir, deben adjuntarse en formato PDF los documentos originales, no copias o imágenes). Si los documentos adjuntos exceden la capacidad de almacenamiento de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE), el usuario debe presentar la documentación empleando alguno de los siguientes medios:

- 2.7.1. Mediante disco compacto CD (u otro dispositivo de almacenamiento electrónico, tal como: Pendrive o Unidad Flash)

El usuario debe grabar la información en un disco compacto CD (u otro dispositivo de almacenamiento electrónico, tal como: Pendrive o Unidad Flash) e ingresarlo mediante oficio en Secretaría General de Planta Central o en las Coordinaciones Zonales de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez. El oficio a través del cual presentó a la Agencia el disco compacto CD o el dispositivo de almacenamiento electrónico debe adjuntarse en el formulario de la VUE.

- 2.7.2. Mediante una URL específica para la carga de información

- a. El solicitante o titular del registro sanitario debe solicitar a la ARCSA una URL específica para la carga de información que, debido a su tamaño, no pueda ser ingresada a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE). La solicitud debe enviarse al correo electrónico de Atención al Usuario de la Coordinación Zonal donde se encuentre el establecimiento, conforme el siguiente detalle:

Asunto del correo: Solicitud de URL para carga de información correspondiente a la solicitud (Nro. de solicitud temporal generado en la VUE)

Coordinación zonal	Correo electrónico
Coordinación zonal 1	atencionciudadana.cz1@controlsanitario.gob.ec
Coordinación zonal 2	atencionciudadana.cz2@controlsanitario.gob.ec
Coordinación zonal 3	atencionciudadana.cz3@controlsanitario.gob.ec
Coordinación zonal 4	atencionciudadana.cz4@controlsanitario.gob.ec

Coordinación zonal 5	atencionciudadana.cz5@controlsanitario.gob.ec
Coordinación zonal 6	atencionciudadana.cz6@controlsanitario.gob.ec
Coordinación zonal 7	atencionciudadana.cz7@controlsanitario.gob.ec
Coordinación zonal 8	atencionalusuario@controlsanitario.gob.ec
Coordinación zonal 9	atencionciudadana.cz9@controlsanitario.gob.ec

- b. La Agencia remitirá en el término máximo de dos (2) días, contados a partir de la recepción del correo, la URL para la carga de la información.
 - c. Una vez que toda la información haya sido cargada, el solicitante o titular del registro sanitario deberá notificar a la Agencia la carga exitosa y completa de la misma. Este correo de confirmación (en formato PDF) debe ser adjuntado al formulario de la VUE.
 - d. En caso de que la información cargada en la URL presente dificultades o errores en su descarga, se notificará al solicitante o titular del registro sanitario para que realice una nueva carga de la información.
- 2.8.** Los documentos técnicos del producto biológico de uso humano que se presenten para la obtención del registro sanitario, para su modificación o reinscripción (tales como: certificados de análisis, resultados de los estudios de estabilidad, protocolos resumidos de producción (cuando aplique), la Información acerca de los expertos que contiene el punto de vista de calidad, de los estudios no clínicos y de los estudios clínicos, y aquellos documentos técnicos que requieran firma de responsabilidad conforme lo establecido en directrices internacionales), deben estar firmados electrónicamente por el o los responsables de la evaluación del producto, según su interacción. En el caso que los documentos técnicos se encuentren firmados de forma manuscrita o firma a mano, el solicitante o titular del registro sanitario debe presentar un oficio (con el formato de índice de contenido firmado electrónicamente por el responsable técnico en el Ecuador), en el cual se detallen todos los documentos presentados en la solicitud. La firma electrónica debe permitir validar su autenticidad, conforme lo dispuesto en el Art. 15 de la Ley de Comercio Electrónico, firmas electrónicas y mensajes de datos, o documento que la reforme o sustituya.
- 2.9.** Los documentos legales y documentos técnicos deben presentarse en idioma castellano o inglés, a excepción de la documentación descrita en el "Módulo 2: Resúmenes" que debe presentarse únicamente en castellano. En el caso que los documentos estén en idioma diferente al castellano o inglés, la traducción debe ser realizada por un traductor titulado y/o por centros nacionales o internacionales autorizados para el efecto (presentando la evidencia que el traductor o el centro empleado es oficial o se encuentra autorizado para el efecto por la autoridad competente del país) y debe mantener consistencia con el documento original. No se aceptarán documentos con errores en sus traducciones.
- 2.10.** Los documentos legales emitidos por autoridades extranjeras deben estar debidamente apostillados o consularizados según corresponda, en cumplimiento con lo descrito en la

Convención de la Haya sobre la Apostilla. En caso de no contar con consulado ecuatoriano en el país de origen, el documento debe ser autenticado en el consulado ecuatoriano más cercano.

La ARCSA aceptará documentos legales emitidos por autoridades extranjeras sin la apostilla o consularización, siempre y cuando la información contenida en los mismos pueda verificarse a través del portal web oficial de la autoridad emisora.

Si el documento legal se encuentra firmado de forma manual por la autoridad emisora, el representante legal o el responsable técnico del regulado en el país debe presentar un oficio firmado electrónicamente en el cual indique el link del portal web a través del cual se podrá visualizar la información contemplada en el documento. La firma electrónica debe permitir validar su autenticidad, conforme lo dispuesto en el Art. 15 de la Ley de Comercio Electrónico, firmas electrónicas y mensajes de datos, o documento que la reforme o sustituya.

Si el documento legal se encuentra firmado electrónicamente por la autoridad emisora, la firma debe permitir validar su autenticidad (conforme lo dispuesto en el Art. 15 de la Ley de Comercio Electrónico, firmas electrónicas y mensajes de datos, o documento que la reforme o sustituya), y el regulado debe indicar el link del portal web a través del cual se podrá visualizar la información contemplada en el documento.

La información que se verifique en línea debe estar vigente, debe poderse traducir al español o inglés y debe estar conforme la información contemplada en el documento. En el caso de que la información de la página web oficial de la autoridad emisora no pueda traducirse, no especifique vigencia o presente inconsistencias, el documento legal debe apostillarse o consularizarse, según corresponda.

- 2.11.** De declararse cancelado el proceso de inscripción o modificación del registro sanitario por no haber subsanado correctamente las objeciones identificadas o por no subsanarlas dentro del tiempo establecido, luego de realizarse el análisis técnico - químico y de seguridad - eficacia, el importe pagado por concepto de inscripción o modificación del registro sanitario, no será devuelto.
- 2.12.** La información declarada en la VUE (sección: Datos del Solicitante) debe ser la misma información descrita en el Permiso de Funcionamiento.
- 2.13.** Las Casas de Representación Farmacéuticas y las Distribuidoras Farmacéuticas deben contar con el Certificado de Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y/o Transporte vigente, conforme lo descrito en Resolución ARCSA-DE-002-2020-LDCL a través de la cual se emite la *"Normativa Técnica Sanitaria de Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y/o Transporte para establecimientos farmacéuticos y establecimientos de dispositivos médicos de uso humano"* (publicada en Registro Oficial Edición Especial 455, 19-mar.-2020) (última modificación: 04-ene.-2024), o documento que la sustituya o modifique.
- 2.14.** Los laboratorios farmacéuticos deben contar con el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente, conforme lo descrito en la Resolución ARCSA-DE-008-2018-JCGO a

- través de la cual se emite la *"Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva de Buenas Prácticas de Manufactura para Laboratorios Farmacéuticos"* (publicada en Registro Oficial 257, 07-jun.-2018) (última modificación: 24-oct.-2023), o documento que la sustituya o modifique.
- 2.15.** La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, en casos plenamente justificados técnicamente, podrá solicitar información complementaria a los requisitos establecidos en la Resolución ARCSA-DE-2024-049-DASP o en el presente instructivo, para emitir el registro sanitario de un producto biológico de uso humano (inscripción o modificación).
- 2.16.** Previo a solicitar el registro sanitario de un medicamento de terapia avanzada, el uso y/o aplicación en el país de la terapia celular o ingeniería tisular debe contar con la autorización del Instituto Nacional de Donación y Trasplante de órganos, tejidos y células (INDOT), de conformidad con las atribuciones y facultades asignadas al INDOT mediante el Reglamento General a la Ley Orgánica de Donación y Trasplantes de órganos, tejidos y células.
- 2.17.** La ARCSA continuará reconociendo el registro sanitario o documento equivalente emitido por una autoridad contemplada en la definición de "agencias de alta vigilancia sanitaria" para el proceso de homologación, incluso después de la culminación del periodo establecido por la OMS para la designación de "autoridades catalogadas por la OMS". El reconocimiento aplicará para aquellos productos biológicos que cuentan con el registro sanitario nacional vigente o hayan ingresado su solicitud de inscripción por homologación, previo a la culminación del tiempo establecido por la OMS.
- 2.18.** Los trámites para la obtención del registro sanitario (inscripción, modificación o reinscripción) de productos biológicos que se hayan presentado previos a la fecha de vigencia de la Resolución ARCSA-DE-2024-049-DASP (es decir el 20-jun.-2025) serán sustanciados hasta su conclusión con la normativa vigente al momento del ingreso de su solicitud (es decir el Acuerdo Ministerial No. 00385-2019, y su reforma el Acuerdo Ministerial No. 00226-2023).
- 2.19.** Considerando que la Organización Mundial de la Salud (OMS) se encuentra en proceso de evaluación comparativa y de desempeño de las autoridades reguladoras para designar a las "autoridades catalogadas por la OMS", podrán aplicar al proceso de homologación todas las autoridades contempladas en la definición de "agencias de alta vigilancia sanitaria" hasta que el tiempo de transición establecido por la OMS para ser "autoridad catalogada por la OMS" culmine. Posterior del mismo, solo podrán solicitar el registro sanitario nacional por el proceso de homologación los productos biológicos que cuenten con el registro sanitario o documento equivalente otorgado por una autoridad catalogada por la OMS, para la categoría del producto biológico a registrar. Este cambio no aplica para aquellos registros sanitarios vigentes o a las solicitudes de registro sanitario que hayan ingresado previo a la culminación del tiempo de transición establecido por la OMS. Hasta que culmine el periodo de transición otorgado por la OMS a las autoridades reguladoras para obtener la designación de "autoridades catalogadas por la OMS", el requisito "Informe público de evaluación realizado al dossier del producto biológico por una

autoridad catalogada por la OMS", es opcional para el proceso de homologación. Cuando finalice el periodo de transición, el requisito antes mencionado será obligatorio para cualquier solicitud nueva de inscripción que aplique al proceso de homologación.

- 2.20.** La Agencia reconocerá para la regulación, control y/o vigilancia de productos biológicos de uso humano, a las autoridades definidas como "Agencias de alta vigilancia sanitaria", hasta que culmine el periodo de transición otorgado por la OMS a las autoridades reguladoras para obtener la designación de "autoridades catalogadas por la OMS".
- 2.21.** La ARCSA podrá convocar a su Comité de Asesores Internos o Expertos Externos cuando así lo requiera en cualquier etapa del proceso de obtención de registro sanitario. El informe que emita el Comité de Asesores Internos o Expertos Externos servirá de insumo para el proceso de toma de decisiones regulatorias.
- 2.22.** La Agencia mantendrá actualizada la base de datos de los productos biológicos que cuenten con registro sanitario nacional vigente y publicará la misma en la página web de la institución o en la plataforma informática que la ARCSA establezca para el efecto.
- 2.23.** ARCSA aceptará los certificados electrónicos del Certificado de Producto Farmacéutico (CPF), del Registro Sanitario o documento equivalente, de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos, que pueden descargarse en formato PDF directamente de la página oficial de la autoridad emisora, sin la respectiva apostilla o consularización, siempre y cuando el representante legal o el responsable técnico del regulado presente un oficio firmado electrónicamente en el cual indique el link del portal web a través del cual se puede obtener el certificado digital. La firma electrónica del oficio debe permitir validar su autenticidad, conforme lo dispuesto en el Art. 15 de la Ley de Comercio Electrónico, firmas electrónicas y mensajes de datos, o documento que la reforme o sustituya.
La información que se verifique en línea debe estar vigente, debe poderse traducir al español o inglés y debe estar conforme la información contemplada en el documento. En el caso de que la información de la página web oficial de la autoridad emisora no pueda traducirse, no especifique vigencia o presente inconsistencias, el documento legal debe apostillarse o consularizarse, según corresponda.
- 2.24.** Se consideran como códigos normativos (documentos oficiales y de referencia técnica para la evaluación de los productos biológicos de uso humano) el conjunto de normas y regulaciones contenidas en:
 - a. Farmacopea de los Estados Unidos de Norte América.
 - b. Formulario Nacional de Estados Unidos de Norte América.
 - c. Farmacopea Británica.
 - d. Farmacopea Europea.
 - e. Codex o Farmacopea Francesa.
 - f. Farmacopea Coreana.
 - g. Guías o documentos emitidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, sus siglas

en inglés), por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, sus siglas en inglés), por el Consejo Internacional para la Armonización de los requisitos técnicos de los productos farmacéuticos para uso humano (ICH, sus siglas en inglés), y Directivas o Reglamentos del Parlamento Europeo y del Consejo de la Unión Europea.

Los procedimientos o metodologías analíticas que se encuentren descritos en las Farmacopeas antes mencionadas no requieren de una validación adicional por parte del laboratorio farmacéutico o del laboratorio de análisis que las aplica.

2.25. Todo documento de carácter legal emitido en el territorio nacional, requerido para la inscripción, reinscripción o modificación del registro sanitario del producto biológico de uso humano, debe estar debidamente suscrito por el representante legal, considerando:

- a. Si está suscrito con firma electrónica, debe adjuntarse a la solicitud en formato PDF y la firma debe permitir validar su autenticidad, conforme lo dispuesto en el Art. 15 de la Ley de Comercio Electrónico, firmas electrónicas y mensajes de datos, o documento que la reforme o sustituya;
- b. Si está suscrito con firma física, debe estar legalizado ante notario público y debe presentarse en las instalaciones de Planta Central o de las Coordinaciones Zonales de la ARCSA.

3. DEFINICIONES

3.1. Para la aplicación del presente instructivo se utilizarán las siguientes definiciones:

Agencias de alta vigilancia sanitaria: Son las agencias reguladoras que han sido calificadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) / Organización Mundial de la Salud (OMS) como Autoridades de Referencia Regional; aquellas agencias de los países que han sido designados como Autoridades Reguladoras Estrictas por la OMS y las Autoridades Catalogadas por la OMS.

Alérgeno: Molécula capaz de inducir una respuesta inmunoglobulina E y/o una reacción alérgica de tipo I.

Apostilla: Procedimiento legal que se aplica para certificar la personalidad jurídica de los firmantes garantizando la autenticidad de un documento, el documento apostillado surtirá efecto en los países miembros de la Convención de la Haya sobre la Apostilla.

Autoridad catalogada por la OMS (WLA, sus siglas en inglés): Es una autoridad reguladora o un sistema regional de reglamentación que, según se haya documentado, cumple con todos

los indicadores y requisitos pertinentes especificados por la Organización Mundial de la Salud para el ámbito requerido de catalogación sobre la base de un proceso establecido de evaluación comparativa y de desempeño.

Una autoridad reguladora abarca todas las instituciones que trabajan conjuntamente de manera integrada y eficaz y que son responsables de la supervisión del cumplimiento de la reglamentación en relación con los productos médicos en un país o una región determinados.

Autorización o poder del titular del producto: Documento apostillado o consularizado en el cual el titular del producto autoriza al solicitante a obtener el registro sanitario en el Ecuador y se expresa de forma clara las facultades que le otorga.

Cancelación del registro sanitario: Procedimiento mediante el cual queda sin efecto jurídico un acto administrativo expedido por la ARCSA, cuando se evidencia que el producto biológico de uso humano no cumple con la normativa sanitaria vigente.

Cancelación voluntaria del registro sanitario: Procedimiento mediante el cual el titular del registro sanitario del producto biológico de uso humano solicita formalmente a la ARCSA dejar sin efecto jurídico el registro sanitario e iniciando con el retiro del mercado del producto biológico.

Carta de aceptación o documento de aprobación: Documento emitido por una autoridad catalogada por la OMS o por la autoridad competente en el país de origen del producto biológico, mediante el cual acepta el o los cambios solicitados por el titular del registro sanitario, considerando que de acuerdo a la normativa vigente en su jurisdicción dichos cambios no requieren aprobación; por consiguiente, la autoridad catalogada por la OMS o la autoridad competente en el país de origen del producto biológico de uso humano una vez evaluado el dossier, sólo emite su aceptación al o los cambios.

Certificado de Producto Farmacéutico (CPF): Certificado emitido por la autoridad reguladora del país exportador (país fabricante/país donde se registró y comercializa) del producto biológico, conforme el formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que confirma que el producto biológico de uso humano cumple con los requisitos de calidad, seguridad y eficacia del país exportador (país fabricante/país donde se registró y comercializa) y que el producto es fabricado bajo buenas prácticas de manufactura. El CPF describe las circunstancias en que se encuentra la autorización de comercialización del producto biológico en el momento de la emisión, en el país exportador (país fabricante/país donde se registró y comercializa)

Consularizado: Procedimiento legal que se aplica para certificar la personalidad jurídica de los firmantes garantizando la autenticidad de un documento ante el Consulado o Embajada de Ecuador en el país emisor del documento, se utiliza cuando el país no forma parte de la Convención de la Haya o no reconoce la Apostilla como procedimiento.

Declaración juramentada: Acto mediante el cual el representante legal de una empresa o sociedad, pública o privada, de manera libre y voluntaria, manifiesta de forma escrita, bajo juramento, sobre actos o hechos de los cuales tiene certeza y/o conocimiento ante la autoridad competente, pudiendo ser un notario público o un funcionario autorizado.

Dossier (carpeta completa de documentos para solicitar el registro sanitario): Es el expediente de un producto biológico de uso humano en el que constan los documentos, informes, requisitos técnicos y legales, por el cual se está solicitando el certificado de registro sanitario a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez.

Estudio clínico: Es cualquier investigación que se realice en seres humanos con intención de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o cualquier otro efecto farmacodinámico de producto(s) en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa a producto(s) de investigación y/o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de producto(s) en investigación, con el objeto de comprobar su seguridad y/o eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.

Estudio clínico finalizado: Son aquellos estudios de investigación médica en los que se ha completado las fases de recolección de datos de todos los participantes inscritos. Esto significa que los investigadores han administrado las intervenciones (tratamientos, placebos, pruebas diagnósticas, etc.) según el protocolo del estudio y han recopilado la información necesaria para responder a las preguntas de investigación planteadas inicialmente.

Un estudio clínico finalizado debe haber culminado la fecha de finalización primaria y la fecha de finalización del estudio clínico. En esta definición no se incluyen los estudios clínicos de supervivencia.

Estudio no clínico: Pruebas que se realizan en una etapa de desarrollo del producto biológico, para lo cual se emplean animales y/o células o tejidos. No implica pruebas en humanos. El objetivo principal de los estudios no clínicos es determinar la seguridad de un producto biológico. Los estudios no clínicos investigarán cualquier efecto dañino del producto biológico en el cuerpo debido a la farmacología del mismo.

Estudios puente/extrapolables no clínicos o clínicos: Son estudios en los cuales un parámetro de interés (por ejemplo: el proceso de fabricación o formulación) se compara directamente contra una versión modificada del mismo parámetro, a través del efecto del desempeño clínico del producto. Si las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza o el nivel de impurezas del producto antes y después del cambio son comparables, se puede inferir la seguridad y eficacia del producto biológico de uso humano. La comparación de la respuesta inmune y los resultados de seguridad (por ejemplo: tasa de eventos adversos, poblaciones distintas a las que se obtuvieron los datos de eficacia) frecuentemente constituyen los objetivos primarios en estos estudios clínicos.

Los siguientes son ejemplos de cambios del proceso o sitio de fabricación que pueden requerir el desarrollo de estudios puente/extrapolables:

- a. Uso de un antígeno nuevo o re-derivado (por ejemplo: semillas de virus re-derivados o banco de células bacterianas) o generación de un nuevo banco celular maestro derivado de una línea celular diferente.
- b. Nuevos agentes empleados para la inactivación o fragmentación del antígeno.
- c. Nuevo esquema de dosificación.
- d. Nueva formulación (por ejemplo: cantidad de excipientes, adyuvantes, conservadores, componentes reactogénicos residuales de los procesos de producción).

Etiqueta: Información escrita, impresa o gráfica que se encuentra impresa tanto en el envase interno o primario, como en el envase externo o secundario que identifica o caracteriza a los productos. No se refiere a los stickers sobrepuestos a la etiqueta, los cuales están prohibidos.

Fabricante: Persona natural o jurídica que asume la responsabilidad legal y regulatoria de la producción, empaque, re-empaque, etiquetado, re-etiquetado de productos biológicos.

Fecha de caducidad o fecha de vencimiento: Fecha indicada en la etiqueta de un producto biológico hasta la cual se espera que la sustancia farmacológica y el producto farmacológico permanezcan dentro de las especificaciones, si se almacenan correctamente según las recomendaciones del fabricante y de acuerdo a lo demostrado por los estudios de estabilidad efectuados en el producto biológico. La fecha de caducidad se establece para cada lote sumando el periodo de vida útil a la fecha de fabricación. Se expresa normalmente en mes y año.

Fecha de finalización primaria de un estudio clínico: Fecha en la que el último participante fue examinado o recibió una intervención para la recopilación final de datos del resultado primario, independientemente de si el estudio clínico concluyó según el protocolo preestablecido o se dio por finalizado. En el caso de estudios clínicos con más de una medida

de resultado primario con diferentes fechas de finalización, este término se refiere a la fecha en que finaliza la recopilación de datos para todos los resultados primarios.

Una vez que el estudio clínico haya alcanzado la fecha de finalización primaria, la parte responsable debe actualizar la Fecha de finalización primaria para reflejar la fecha de finalización primaria real.

Fecha de finalización de un estudio clínico: La fecha en la que el último participante fue examinado o recibió una intervención a los efectos de la recopilación final de datos para las medidas de resultados primarios y secundarios y los eventos adversos (por ejemplo, la última visita del último participante), ya sea que el estudio clínico haya concluido de acuerdo con el protocolo preestablecido o haya finalizado.

Una vez que el estudio clínico haya alcanzado la fecha de finalización del estudio, la parte responsable debe actualizar la Fecha de finalización del estudio para reflejar la fecha de finalización real del estudio.

Hemoderivados: Son productos biológicos producidos a escala industrial con mezclas de plasma humano u otros componentes sanguíneos, mediante métodos de procesamiento que incluyen el fraccionamiento o la extracción, así como la purificación de diferentes fracciones a partir del material de partida utilizado. Se excluyen la sangre completa, el plasma y las células sanguíneas de origen humano.

Informe público de evaluación: Es un conjunto de documentos que resumen la evaluación científica realizada por una autoridad reguladora o por el Programa de Precalificación de Medicamentos (PQP) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Estos documentos detallan y explican cómo se evaluó los datos de seguridad, eficacia y calidad contemplados en el dossier del producto biológico, para informar su decisión final sobre una acción reguladora.

Inscripción general: Proceso mediante el cual se inscribe un producto en el registro sanitario de productos biológicos de uso humano, cumpliendo con todos los requisitos establecidos en la Resolución ARCSA-DE-2024-049-DASP.

Inscripción por homologación: Proceso mediante el cual se inscribe un producto en el registro sanitario de productos biológicos, mediante un procedimiento simplificado establecido en la Resolución ARCSA-DE-2024-049-DASP, en función del reconocimiento oficial unilateral del registro sanitario o documento equivalente otorgado por una autoridad catalogada por la OMS. Se entenderá también por homologación el reconocimiento oficial

del registro sanitario o documento equivalente del producto biológico que se encuentre aprobado en el Programa de Precalificación de Medicamentos (PQP) de la OMS.

Medicamento de terapia celular: Un medicamento de terapia celular somática es un producto biológico con las siguientes características:

- a. Contiene células o tejidos, o está constituido por ellos, que han sido objeto de manipulación sustancial de modo que se hayan alterado sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para el uso clínico previsto, o por células o tejidos que no se pretende destinar a la misma función esencial en el receptor y en el donante.
- b. Se presenta con propiedades para ser usado por seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos.

Medicamento de terapia génica: Un medicamento de terapia génica es un producto biológico con las siguientes características:

- a. Incluye un principio activo que contiene un ácido nucleico recombinante, o está constituido por él, utilizado en seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica.
- b. Su efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico depende directamente de la secuencia del ácido nucleico recombinante que contenga, o del producto de la expresión genética de dicha secuencia.

Los medicamentos de terapia génica no incluyen las vacunas contra enfermedades infecciosas.

Medicamentos de terapia avanzada: Son medicamentos de uso humano obtenidos a partir de genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular) e incluyen productos de origen autólogo, alogénico o xenogénico.

Modificaciones de complejidad alta: Son cambios importantes de calidad o cambios en la seguridad y eficacia del producto biológico. Los cambios importantes de calidad contemplan cambios en la composición del producto, en el proceso de fabricación, los controles de calidad, en las instalaciones o en los equipos, que tienen un potencial significativo para tener un impacto en la calidad, seguridad o eficacia del producto biológico. Los cambios de seguridad y eficacia contemplan cambios que tienen un impacto en el uso clínico del producto biológico en relación con la seguridad, eficacia, dosificación y administración. Se incluyen en esta definición los cambios urgentes en el prospecto del producto que deben

implementarse de manera expedita para mitigar un riesgo potencial para la población para la cual el producto biológico está actualmente aprobado; sin embargo, se les dará prioridad en la revisión y aprobación.

Modificaciones de complejidad baja: Son cambios de calidad menores o cambios administrativos en el etiquetado (etiqueta y/o prospecto) del producto biológico, mismos que no incluyen los cambios urgentes en el prospecto del producto que deben implementarse de manera expedita para mitigar un riesgo potencial para la población. Los cambios de calidad menores contemplan cambios en la composición del producto, en el proceso de fabricación, los controles de calidad, en las instalaciones o en los equipos, que tienen un impacto potencial mínimo en la calidad, seguridad o eficacia del producto biológico. Los cambios administrativos en el etiquetado del producto biológico contemplan cambios en las etiquetas y/o prospecto que no se espera afecten el uso seguro y eficaz del producto biológico. Se exceptúan de esta definición a las notificaciones al registro sanitario.

Modificaciones de complejidad media: Son cambios de calidad moderados o cambios en la información del etiquetado del producto biológico. Los cambios de calidad moderados contemplan cambios en la composición del producto, en el proceso de fabricación, los controles de calidad, en las instalaciones o en los equipos, que tienen un impacto potencial moderado en la calidad, seguridad o eficacia del producto biológico. Los cambios en la información del etiquetado contemplan cambios en las etiquetas y/o prospecto que tienen el potencial de mejorar la gestión del riesgo para la población para la cual el uso del producto biológico está actualmente aprobado.

Plazo: Se entenderá por plazo a los días calendario, es decir se contará todos los días de la semana incluidos sábados, domingos y feriados.

Producto alérgeno: Producto biológico de uso humano que contiene alérgenos o derivados de alérgenos para el diagnóstico o tratamiento in vivo de enfermedades alérgicas.

Producto biológico de referencia: Es aquel producto biológico que ha sido autorizado por una autoridad reguladora sobre la base de un expediente o dossier completo con datos completos sobre estudios clínicos y no clínicos. El producto biológico de referencia es el utilizado como comparador en los estudios de comparabilidad directa con el producto biosimilar, a fin de demostrar similaridad en términos de calidad, seguridad y eficacia.

Sólo un producto innovador puede ser empleado como producto biológico de referencia.

Producto biológico de uso humano: Producto terminado derivado de organismos o células vivas o sus partes. Se puede obtener de fuentes tales como tejidos o células, componentes

de la sangre humana o animal (como antitoxinas y otro tipo de anticuerpos, citoquinas, factores de crecimiento, hormonas y factores de coagulación), virus, microorganismos y productos derivados de ellos como las toxinas. Estos productos son obtenidos con métodos que comprenden, pero no se limitan a cultivo de células de origen humano o animal, cultivo y propagación de microorganismos y virus, procesamiento a partir de tejidos o fluidos biológicos humanos o animales, transgénesis, técnicas de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) recombinante, y técnicas de hibridoma.

Se consideran como productos biológicos de uso humano a los siguientes:

- a. Vacunas
- b. Hemoderivados
- c. Productos biotecnológicos y biosimilares
- d. Productos alérgenos de origen biológico
- e. Sueros inmunes
- f. Medicamentos de terapia avanzada de fabricación industrial
- g. Otros que la Autoridad Sanitaria determine, previo al cumplimiento de los requisitos establecidos para su categorización.

Para fines de este instructivo se utilizará indistintamente los términos "producto biológico" o "producto biológico de uso humano".

Producto biológico terminado: Es el producto farmacéutico, de origen biológico, que ha sido sometido a todas las etapas de producción, presentado en su envase definitivo, etiquetado y listo para ser distribuido y comercializado.

Producto biosimilar: Producto biotecnológico que ha demostrado mediante el ejercicio de comparabilidad que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia al producto biológico de referencia.

Producto biotecnológico: Se consideran aquellos productos de origen biológico de tipo proteico obtenidos por procesos biotecnológicos (ingeniería genética), u obtenidos por medio de técnicas de combinación de ácidos nucleicos del ADN recombinante, tecnología de hibridomas o líneas celulares continuas transformadas, expresadas en tejidos animales o en formas de vida microbiana, incluyendo a los anticuerpos monoclonales, enzimas, hormonas, citoquinas. En su mayoría estos productos son empleados en terapias de enfermedades crónicas.

Producto de ingeniería tisular: Producto biológico que contiene o está formado por células o tejidos manipulados por ingeniería, y del que se alega que tiene propiedades, se emplea o se administra a las personas para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano.

Un producto de ingeniería tisular podrá contener células o tejidos de origen humano, animal, o ambos. Las células o tejidos podrán ser viables o no. Podrá también contener otras sustancias, como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices.

Quedarán excluidos de la presente definición los productos que contienen o están formados exclusivamente por células y/o tejidos humanos o animales no viables, que no contengan células o tejidos viables y que no ejerzan principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica.

Un medicamento que pueda corresponder tanto a la definición de producto de ingeniería tisular como a la de medicamento de terapia celular somática se considerará producto de ingeniería tisular.

Producto innovador: Es aquel que ha sido autorizado y aprobado por una Autoridad Sanitaria / autoridad reguladora sobre la base de un expediente completo de registro; es decir la indicación o las indicaciones de uso fueron autorizadas sobre la base de los datos completos de calidad, eficacia y seguridad.

Prospecto digital: Referencia digital por medio de un código de enlace a un sitio web designado por la ARCSA, donde se puede consultar la información actualizada, aprobada por la Agencia, correspondiente al prospecto o inserto del producto. El código de enlace al prospecto digital se visualizará en la etiqueta externa del producto biológico.

Prospecto o inserto: Es el folleto informativo impreso que contiene información para que los pacientes comprendan cómo utilizar de forma segura un producto biológico.

Registro sanitario: Es la certificación otorgada por la Autoridad Sanitaria Nacional para la importación, exportación y comercialización de los productos de uso y consumo humano señalados en el Art. 137 de la Ley Orgánica de Salud. Dicha certificación es otorgada cuando se cumpla con los requisitos de calidad, seguridad, eficacia y aptitud para consumir y usar dichos productos cumpliendo con los trámites establecidos en la citada Ley y sus Reglamentos.

Reinscripción de registro sanitario: Es el procedimiento mediante el cual, se actualiza el certificado de registro sanitario, una vez concluido su periodo de vigencia, siempre que el producto biológico conserve todas las características aprobadas durante la inscripción y/o modificaciones.

Solicitante: Es la persona natural o jurídica que solicita el registro sanitario del producto biológico, pudiendo ser el fabricante, apoderado o distribuidor autorizado para el efecto. Una vez otorgado el certificado de registro sanitario, el solicitante pasa a ser el Titular del Registro Sanitario.

Subsanar: Corregir un error en la información, documentación, proceso, o tomar acciones correctivas para cumplir con un requisito de la normativa vigente aplicable.

Sueros inmunes: Los sueros inmunes son productos biológicos que se obtienen de la sangre de animales o personas que han sido inmunizados contra una determinada enfermedad. Estos sueros contienen anticuerpos específicos contra el agente causante de la enfermedad, y pueden utilizarse para tratar o prevenir la infección.

Suspensión del registro sanitario: Procedimiento administrativo por el cual la ARCSA deja sin efecto jurídico al registro sanitario otorgado al producto biológico de uso humano, hasta que el titular del registro sanitario resuelva el determinado proceso sanitario que originó la suspensión.

Terapia avanzada: Una terapia avanzada es un enfoque médico innovador que busca tratar, prevenir o curar enfermedades actuando directamente sobre las células, los genes o los tejidos del paciente. A diferencia de los tratamientos tradicionales que a menudo manejan los síntomas o atacan agentes externos (como bacterias o virus), las terapias avanzadas aspiran a modificar o corregir la causa subyacente de la enfermedad a un nivel biológico fundamental.

Término: Se entenderá por término a los días hábiles o laborables.

Titular del producto: Es la persona natural o jurídica propietaria del producto, lo que debe demostrarse documentadamente. Entendiéndose por producto al producto biológico terminado.

Titular del registro sanitario: Es la persona natural o jurídica a cuyo nombre es emitido el certificado de registro sanitario, y es el responsable jurídica y técnicamente de la calidad del producto en el país.

Uniformidad del producto o igualdad del producto: Significa que dos productos tienen características esenciales idénticas (es decir, el producto que se presenta a la ARCSA y el producto aprobado por una autoridad catalogada por la OMS o por el Programa de Precalificación de Medicamentos (PQP) de la OMS, deben ser esencialmente iguales). Se deben considerar todos los aspectos relevantes de los productos biológicos y dispositivos

médicos empleados para su administración, incluidos aquellos relacionados con la calidad del producto y sus componentes, para confirmar que el producto es igual o suficientemente similar (por ejemplo, misma composición cualitativa y cuantitativa, misma concentración, misma forma farmacéutica, mismo uso previsto, mismo proceso de fabricación, mismos proveedores de ingredientes farmacéuticos activos, misma calidad de todos los excipientes). Además, los resultados de los estudios que respaldan la seguridad, eficacia y calidad, las indicaciones y las condiciones de uso deben ser los mismos. El impacto de las posibles diferencias justificadas debe ser evaluado por el fabricante o titular del registro sanitario, para su posterior evaluación por la autoridad reguladora nacional.

Vacuna atenuada: Vacuna en la que un virus vivo se debilita (atenúa) mediante procesos químicos o físicos para producir una respuesta inmunitaria sin los efectos graves de la enfermedad.

Vacuna combinada: Vacuna que contiene, en un mismo producto, antígenos de diferentes patógenos o distintos serogrupos, serotipos o cepas del mismo agente infeccioso que son administrados simultáneamente.

Vacuna con toxoides: Basada en toxinas inactivadas de bacterias, utilizadas para proteger contra enfermedades donde la toxina es el principal agente patógeno (como el tétanos).

Vacuna conjugada: Vacuna bacteriana inactivada que contienen sólo una fracción del microorganismo, los polisacáridos, unidos a una proteína transportadora (carrier) que ayuda a mejorar e incrementar la respuesta inmunitaria, cambiando de una inmunidad timo-independiente (humoral) a timo-dependiente (celular, que conlleva memoria inmunológica). Debido a la introducción de este concepto a las vacunas No Conjugadas, se las denomina Vacunas Planas.

Vacuna de ADN: Introduce ADN codificante de antígenos para que las células del cuerpo generen la proteína viral e induzcan inmunidad.

Vacuna de ARN mensajero (ARNm): Introduce ARNm que instruye a las células humanas para que produzcan una proteína viral y así generar respuesta inmune.

Vacuna de subunidades polisacáridas: Contiene partes del microorganismo, como sus polisacáridos de la cápsula bacteriana. Generan respuesta sin exponer al organismo completo.

Vacuna de subunidades proteicas (no recombinantes): Contiene proteínas purificadas directamente del patógeno, sin modificación genética.

Vacuna de subunidades proteicas recombinantes: Utiliza tecnología de ADN recombinante para producir proteínas del patógeno en células huésped, que luego se purifican.

Vacuna de vectores virales: Utiliza un virus modificado para entregar material genético de otro patógeno. No pueden causar enfermedad.

Vacuna inactivada: Contiene microorganismos muertos o inactivados que no pueden replicarse, pero provocan una respuesta inmunitaria.

Vacunas: Son preparaciones que contienen antígenos capaces de inducir una inmunidad específica y activa en el ser humano frente a un agente infectante, o la toxina o el antígeno elaborados por él. Las respuestas inmunitarias incluyen la inducción de los mecanismos innatos y de adaptación (celulares y humorales) del sistema inmunitario.

3.2. Para la aplicación del presente instructivo se establecen los siguientes acrónimos:

- **ADN:** Ácido Desoxirribonucleico.
- **ARCSA o Agencia:** Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria -ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez.
- **ARNm:** Ácido Ribonucleico Mensajero.
- **BCM:** Banco Celular Maestro.
- **BCT:** Banco Celular de Trabajo.
- **EEB:** Encefalopatía Espongiforme Bovina.
- **EET:** Encefalopatía Espongiforme Transmisible.
- **ICH:** Consejo Internacional para la Armonización de los requisitos técnicos de los productos farmacéuticos para uso humano.
- **IFA:** Ingrediente Farmacéutico Activo.
- **LSM:** Lote Semilla Maestro.
- **LST:** Lote Semilla de Trabajo.
- **MSP:** Ministerio de Salud Pública.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **OPS:** Organización Panamericana de la Salud.
- **PQP:** Programa de Precalificación de Medicamentos.
- **VUE:** Ventanilla Única Ecuatoriana.
- **WHOPAR:** Informe Público de Evaluación de la Organización Mundial de la Salud.

4. INSTRUCCIONES

4.1. Procedimiento para la inscripción, reinscripción, modificación y cancelación voluntaria del registro sanitario

4.1.1. Inscripción del registro sanitario

Para obtener el registro sanitario de un producto biológico de uso humano el solicitante del registro sanitario debe seguir el siguiente procedimiento:

- a. Ingresar vía electrónica a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) del Portal Web ECUAPASS o de la plataforma informática que la Agencia establezca para el efecto, el formulario de solicitud de inscripción de registro sanitario, tanto para productos con origen nacional como los de fabricación en el extranjero y seleccionará en el campo de "Tipo de inscripción" la opción "**General**" o la opción "**Homologación**". Se debe realizar una solicitud individual por cada forma farmacéutica, por cada concentración del ingrediente farmacéutico activo y por cada dosis del producto terminado (se exceptúa un registro sanitario diferente por cada dosis del producto cuando todas las presentaciones comerciales del producto biológico se detallan en un mismo CPF).

NOTA 1: Podrán acceder al proceso de homologación los siguientes productos biológicos de uso humano:

- a. El producto biológico de uso humano que cuente con el certificado de registro sanitario o documento equivalente emitido por una autoridad catalogada por la OMS y se comercialice en el país de dicha autoridad; y,
 - b. El producto biológico de uso humano que se encuentre aprobado en el Programa de Precalificación de Medicamentos (PQP) de la OMS.
- b. El usuario debe adjuntar al formulario, en formato PDF, todos los requisitos descritos en el apartado **4.2.1.** si es una inscripción "**General**" o los requisitos descritos en el apartado **4.2.2.** si es una inscripción por "**Homologación**", según el tipo de producto biológico de uso humano a registrar.

Si los documentos a adjuntar exceden la capacidad de almacenamiento de la VUE, el usuario debe presentar la documentación empleando uno de los siguientes medios:

- i. El usuario debe grabar la información en un disco compacto CD (u otro dispositivo de almacenamiento electrónico, tal como: Pendrive o Unidad Flash) e ingresarlo mediante oficio en Secretaría General de Planta Central o en las Coordinaciones Zonales de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria –

- ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez. El oficio a través del cual presentó a la Agencia el disco compacto CD o el dispositivo de almacenamiento electrónico debe adjuntarse en el formulario de la VUE; o,
- ii. El usuario debe cargar la información en la URL específica designada por la Agencia para el efecto, conforme el procedimiento descrito en el numeral **2.7.2** de la sección "**Consideraciones Generales**" del presente instructivo; y adjuntar a la VUE el correo (en formato PDF) a través del cual notifica que la carga de la información fue exitosa y completa.
- c. Una vez que el usuario ingrese el formulario de solicitud y los requisitos respectivos según el tipo de producto biológico a registrar, la ARCSA revisará la documentación empleando la lista de verificación correspondiente, comprobará que la documentación adjunta haya sido cargada en el sistema y validará la categoría de pago diferenciado del importe para la obtención del registro sanitario conforme el tarifario vigente que la ARCSA disponga para el efecto. Esta revisión del formulario no corresponde al análisis de la documentación técnico legal ingresada por el usuario.
 - d. En caso que la revisión realizada no sea favorable, se devolverá el trámite al usuario por única vez para que subsane la observación en el término de cinco (5) días; de no realizarlo en el tiempo establecido o que no se subsane la observación, la solicitud reflejará el estado de "solicitud no aprobada" y se cancelará de forma definitiva el proceso.
 - e. En caso que la revisión realizada sea favorable, el sistema notificará al usuario el monto a pagar, luego de lo cual dispondrá de diez (10) días término para realizar la cancelación del importe de derecho económico (tasa) correspondiente; caso contrario su solicitud reflejará el estado de "solicitud no aprobada" y se cancelará de forma definitiva el proceso.
 - f. La ARCSA validará el pago realizado y generará la factura a nombre del solicitante del registro sanitario.
 - g. La Agencia categorizará el nivel de riesgo del producto biológico y la complejidad del trámite clasificándolos como Alto, Medio o Bajo.
 - h. La ARCSA realizará el análisis técnico - químico y seguridad - eficacia. El tiempo del análisis del proceso por parte de la ARCSA dependerá del nivel de riesgo sanitario del producto biológico y la complejidad del trámite.
 - i. En el caso que los informes del análisis técnico - químico y de seguridad - eficacia, no hayan reportado objeciones, se emitirá el respectivo certificado de registro sanitario a través de la VUE. Además, se generará un informe de aprobación, el cual quedará archivado en el dossier del producto y será notificado al solicitante por medio de la VUE o de la plataforma informática que la Agencia establezca para el efecto.
 - j. En el caso en que el análisis técnico - químico o de seguridad - eficacia contenga observaciones, se generará a través de la VUE o de la plataforma informática que la Agencia establezca para el efecto, un único informe de objeciones que le autorizará al usuario a salvar las mismas por primera vez, en un término de treinta (30) días para productos

- biológicos de fabricación nacional y en un término de sesenta (60) días para productos biológicos de fabricación extranjera. En caso de no subsanar o no presentar una carta justificativa al informe de objeciones dentro del tiempo establecido, el proceso será cancelado definitivamente y debe iniciar una nueva solicitud.
- k. En el caso que las objeciones no hayan sido salvadas adecuadamente, la ARCSA autorizará por segunda y última vez al usuario para salvar las observaciones del informe inicial de objeciones, en un término de treinta (30) días para productos biológicos de fabricación nacional y un término de sesenta (60) días para productos biológicos de fabricación extranjera.
 - l. Una vez recibidas las objeciones corregidas, si estas son favorables, se emitirá el respectivo certificado de registro sanitario, a través de la VUE o de la plataforma informática que la Agencia establezca para el efecto. Además, se generará un informe de aprobación, el cual quedará archivado en el dossier del producto y será notificado al solicitante por medio de la VUE o de la plataforma informática que la Agencia establezca para el efecto.
 - m. En el caso en que las objeciones no hayan sido solventadas o no se hayan entregado en el tiempo establecido en la segunda oportunidad, el proceso se cancelará definitivamente. Se generará un informe de cancelación, el cual quedará registrado en el historial del proceso y notificado al solicitante por medio de la VUE o de la plataforma informática que la Agencia establezca para el efecto.

NOTA 2: De declararse cancelado el proceso por no haber subsanado correctamente las objeciones identificadas o por no subsanarlas dentro del tiempo establecido, luego de realizarse el análisis técnico - químico y de seguridad - eficacia de los documentos sujetos a evaluación, el importe pagado por concepto de inscripción o modificación del registro sanitario, no será devuelto.

NOTA 3: En el plazo no mayor a un (1) año, contado a partir de la obtención del registro sanitario, y previo a la comercialización del producto biológico, el titular del registro sanitario debe presentar a la Agencia el prospecto y las etiquetas definitivas con la impresión del número de registro sanitario otorgado y el código de enlace al sitio web designado por la ARCSA para consulta de la información del prospecto digital (en aquellos casos de contar adicionalmente con un prospecto digital). Las etiquetas definitivas y el prospecto deben ingresarse siguiendo el procedimiento descrito en el *“Instructivo Externo: Notificaciones al registro sanitario de medicamentos en general y productos biológicos”*, código IE-B.3.2.1-MED-02, o documento que lo sustituya.

NOTA 4: Los registros sanitarios solicitados mediante el proceso de **inscripción general** se emitirán en un plazo máximo de dos (2) años, contado a partir de la fecha de envío de la solicitud a la ARCSA a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) o de la plataforma informática que la Agencia disponga para el efecto. La emisión del registro sanitario estará sujeta al cumplimiento de todos los requisitos detallados en el apartado **4.2.1** del presente instructivo. Es importante señalar que el plazo de dos (2) años no incluye el tiempo que los regulados tomen para responder a las observaciones o requerimientos emitidos por la ARCSA durante el proceso de evaluación. En casos debidamente justificados, como aquellos que requieran la participación del Comité de Expertos Externos de la ARCSA para la evaluación de la solicitud, la Agencia podrá extender el plazo de respuesta por un período adicional de hasta seis (6) meses.

NOTA 5: Los registros sanitarios solicitados mediante el proceso de **inscripción por homologación** se emitirán en un plazo máximo de tres (3) meses, contado a partir de la fecha de envío de la solicitud a la ARCSA a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) o de la plataforma informática que la Agencia disponga para el efecto. La emisión del registro sanitario estará sujeta al cumplimiento de todos los requisitos detallados en el apartado **4.2.2** del presente instructivo. Es importante señalar que el plazo de tres (3) meses no incluye el tiempo que los regulados tomen para responder a las observaciones o requerimientos emitidos por la ARCSA durante el proceso de evaluación.

4.1.2. Reinscripción del registro sanitario

Para reinscribir el registro sanitario el titular del registro debe seguir el siguiente procedimiento:

- a. Ingresar vía electrónica, a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) del Portal Web ECUAPASS o de la plataforma informática que la Agencia establezca para el efecto, el formulario de solicitud de reinscripción del registro sanitario, tanto para productos de origen nacional como los de fabricación en el extranjero y seleccionará en el campo de "Tipo de inscripción", la opción "**General**" u "**Homologación**", según el tipo de registro sanitario obtenido inicialmente.

NOTA 6: La solicitud de reinscripción debe ser ingresada con al menos noventa (90) días término de anticipación a la fecha del registro sanitario.

- b. El usuario debe adjuntar al formulario, en formato PDF, los requisitos que constan en el apartado **4.2.3.1.** o **4.2.3.2.**, según corresponda.

Si los documentos a adjuntar exceden la capacidad de almacenamiento de la VUE, el usuario debe presentar la documentación empleando uno de los siguientes medios:

- i. El usuario debe grabar la información en un disco compacto CD (u otro dispositivo de almacenamiento electrónico, tal como: Pendrive o Unidad Flash) e ingresarlo mediante oficio en Secretaría General de Planta Central o en las Coordinaciones Zonales de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez. El oficio a través del cual presentó a la Agencia el disco compacto CD o el dispositivo de almacenamiento electrónico debe adjuntarse en el formulario de la VUE; o,
 - ii. El usuario debe cargar la información en la URL específica designada por la Agencia para el efecto, conforme el procedimiento descrito en el numeral **2.7.2** de la sección “**Consideraciones Generales**” del presente instructivo; y adjuntar a la VUE el correo (en formato PDF) a través del cual notifica que la carga de la información fue exitosa y completa.
- c. Una vez que el titular del registro sanitario ingrese el formulario de solicitud y los respectivos documentos adjuntos, la Agencia revisará el formulario empleando la lista de verificación correspondiente, comprobará que la documentación adjunta haya sido cargada en el sistema y validará la categoría de pago diferenciado del importe para la reinscripción del registro sanitario conforme el tarifario vigente que la ARCSA disponga para el efecto.
 - d. En caso que la revisión realizada no sea favorable, se devolverá el trámite al titular del registro sanitario para que subsane las observaciones. El usuario podrá subsanar las observaciones recibidas por parte de la ARCSA las veces que sean necesarias hasta obtener una revisión favorable.
 - e. En caso que la revisión realizada sea favorable, el sistema notificará al titular del registro sanitario el monto a pagar, luego de lo cual dispondrá de diez (10) días término para realizar la cancelación del importe de derecho económico (tasa) correspondiente; caso contrario su solicitud reflejará el estado de "solicitud no aprobada" y se cancelará de forma definitiva el proceso, pudiendo ingresar una nueva solicitud siempre y cuando se encuentre dentro del periodo de vigencia del registro sanitario.
 - f. La ARCSA validará el pago realizado, generará la factura a nombre del titular del registro sanitario y emitirá el respectivo certificado de reinscripción del registro sanitario, a través de la VUE o de la plataforma informática que la Agencia establezca para el efecto. Además, se generará un informe de aprobación, el cual quedará archivado en el dossier del producto y notificado al titular del registro sanitario por medio de la VUE o de la plataforma informática que la Agencia establezca para el efecto.

NOTA 7: Concluido el período de vigencia del registro sanitario, si el titular del registro sanitario no ha presentado la respectiva solicitud de reinscripción o la misma ha sido desistida o abandonada por un plazo mayor a seis (6) meses, el registro sanitario quedará definitivamente cancelado lo que lo inhabilita para la importación, exportación, fabricación y comercialización a nivel nacional del producto biológico autorizado bajo este certificado. La ARCSA iniciará el debido proceso administrativo sancionatorio de conformidad con la Ley Orgánica de Salud.

Si el titular del registro sanitario requiere importar, exportar, fabricar y/o comercializar a nivel nacional el producto biológico debe solicitar un nuevo registro sanitario.

4.1.3. Modificación del registro sanitario

Para modificar el registro sanitario el titular del registro debe seguir el siguiente procedimiento:

- a. Ingresar vía electrónica a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) del Portal Web ECUAPASS o de la plataforma informática que la Agencia defina para el efecto, el formulario de solicitud de modificación del registro sanitario, tanto para productos con origen nacional como los de fabricación en el extranjero y seleccionará en el campo de "Tipo de inscripción" la opción "**General**" o la opción "**Homologación**", según el tipo de registro sanitario obtenido inicialmente.

En la sección de "**Detalle de la modificación**" debe describir la o las modificaciones a realizar especificando la complejidad o clasificación de cada una.

Detalle de la modificación	Ampliación de la vida útil del producto terminado (media) ó Ampliación de la vida útil del producto terminado (moderada)
-----------------------------------	---

Términos para detallar la Complejidad de la modificación	Términos para detallar la Clasificación de la modificación
Alta	Mayor
Media	Moderada
Baja	Menor

Todas las modificaciones al registro sanitario de un producto biológico de uso humano inscrito por el proceso de homologación, que han sido previamente aprobadas por la autoridad catalogada por la OMS con la cual se homologó el registro sanitario o documento equivalente, serán categorizadas por la ARCSA con complejidad **baja (menor)**, motivo por

el cual en la sección "**Detalle de la modificación**" el titular del registro sanitario únicamente debe describir la o las modificaciones a realizar.

- b. El titular del registro sanitario debe adjuntar al formulario, en formato PDF, los requisitos técnicos y/o legales que respalden dicha modificación, conforme lo descrito en el apartado **4.2.4.** del presente instructivo.

Si los documentos a adjuntar exceden la capacidad de almacenamiento de la VUE, el usuario debe presentar la documentación empleando uno de los siguientes medios:

- i. El usuario debe grabar la información en un disco compacto CD (u otro dispositivo de almacenamiento electrónico, tal como: Pendrive o Unidad Flash) e ingresarlo mediante oficio en Secretaría General de Planta Central o en las Coordinaciones Zonales de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez. El oficio a través del cual presentó a la Agencia el disco compacto CD o el dispositivo de almacenamiento electrónico debe adjuntarse en el formulario de la VUE; o,
 - ii. El usuario debe cargar la información en la URL específica designada por la Agencia para el efecto, conforme el procedimiento descrito en el numeral **2.7.2** de la sección "**Consideraciones Generales**" del presente instructivo; y adjuntar a la VUE el correo (en formato PDF) a través del cual notifica que la carga de la información fue exitosa y completa.
- c. Una vez que el usuario ingrese el formulario de solicitud y los documentos adjuntos que respalden dicha modificación, la ARCSA o quien ejerza sus competencias, revisará el formulario empleando la lista de verificación correspondiente, comprobará que la documentación adjunta haya sido cargada en el sistema y validará la categoría de pago diferenciado del importe para la modificación del registro sanitario conforme la normativa vigente de tasas. Esta revisión del formulario no corresponde al análisis de la documentación técnico legal ingresada por el usuario.
 - d. En caso que la revisión realizada no sea favorable, se devolverá el trámite al titular del registro sanitario por única vez para que subsane la observación en el término de cinco (5) días; de no realizarlo en el tiempo establecido o que no se subsane la observación, la solicitud reflejará el estado de "solicitud no aprobada" y se cancelará de forma definitiva el proceso.
 - e. En caso que la revisión realizada sea favorable, el sistema notificará al titular del registro sanitario el monto a pagar, luego de lo cual dispondrá de diez (10) días término para realizar la cancelación del importe de derecho económico (tasa) correspondiente; caso contrario su solicitud reflejará el estado de "solicitud no aprobada" y se cancelará de forma definitiva el proceso.
 - f. La ARCSA validará el pago realizado y generará la factura a nombre del titular del registro sanitario.

- g. La Agencia categorizará el nivel de riesgo del producto biológico y la complejidad del trámite clasificándolos como Alto, Medio o Bajo (dependiendo si los cambios son importantes, moderados, menores o administrativos).
- h. La ARCSA realizará el análisis técnico - químico y seguridad - eficacia. El tiempo del análisis del proceso por parte de la ARCSA dependerá del nivel de riesgo sanitario del producto biológico y la complejidad del trámite.
- i. En el caso que los informes del análisis técnico - químico y de seguridad - eficacia, no hayan reportado objeciones, se emitirá el respectivo certificado de registro sanitario. Además, se generará un informe de aprobación, el cual quedará archivado en el dossier del producto y será notificado al solicitante por medio de la VUE o de la plataforma informática que la Agencia establezca para el efecto.
- j. En el caso en que el análisis técnico - químico o de seguridad - eficacia contenga observaciones, se generará a través de la VUE o de la plataforma informática que la Agencia establezca para el efecto, un único informe de objeciones que le autorizará al usuario a salvar las mismas por primera vez, en un término de treinta (30) días para productos biológicos de fabricación nacional y un término de sesenta (60) días para productos biológicos de fabricación extranjera. En caso de no subsanar dentro del tiempo establecido, el proceso será cancelado definitivamente y debe iniciar una nueva solicitud.
- k. En el caso que las objeciones no hayan sido salvadas adecuadamente, la ARCSA autorizará por segunda y última vez al usuario para salvar las observaciones del informe inicial de objeciones, en un término de treinta (30) días para productos biológicos de fabricación nacional y un término de sesenta (60) días para productos biológicos de fabricación extranjera.
- l. Una vez recibidas las objeciones corregidas, si estas son favorables, se emitirá el respectivo certificado de registro sanitario por modificación, a través de la VUE o de la plataforma informática que la Agencia establezca para el efecto. Además, se generará un informe de aprobación, el cual quedará archivado en el dossier del producto y notificado al solicitante por medio de la VUE o de la plataforma informática que la Agencia establezca para el efecto.
- m. En el caso en que las objeciones no hayan sido solventadas o no se hayan entregado en el tiempo establecido en la segunda oportunidad, el proceso se cancelará definitivamente. Se generará un informe de cancelación, el cual quedará registrado en el historial del proceso y notificado al titular del registro sanitario por medio de la VUE o de la plataforma informática que la Agencia establezca para el efecto.

NOTA 8: Para solicitar el agotamiento de envases, etiquetas, prospectos y/o del producto terminado de productos biológicos de uso humano, en los casos que aplique, el titular del registro sanitario debe cumplir con los requisitos y procedimiento descritos en el *"Instructivo Externo: Autorización para agotamiento de existencias de medicamentos en general, productos biológicos, productos naturales y productos homeopáticos"*, código IE-B.3.2.1-GN-02 (o documento que lo sustituya). Instructivo elaborado conforme lo dispuesto en la Resolución ARCSA-DE-2022-002-AKRG a través de la cual se emite la *"Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para autorizar la comercialización bajo la modalidad de pack y el agotamiento de existencias de envases, etiquetas, prospectos y del producto terminado de medicamentos en general, productos biológicos, productos naturales procesados de uso medicinal y de productos homeopáticos"*.

No se requiere solicitar un agotamiento de etiquetas por la actualización del prospecto digital, considerando que el código de enlace será el mismo, lo único que cambia es el prospecto que se visualizará en la plataforma que la Agencia disponga para el efecto.

NOTA 9: La aprobación a la(s) modificación(es) del registro sanitario se emitirá conforme la complejidad/clasificación de la(s) modificación(es) ingresada(s), según el siguiente detalle:

- a. Modificación(es) de complejidad alta (clasificación mayor): en un plazo máximo de catorce (14) meses
- b. Modificación(es) de complejidad media (clasificación moderada): en un plazo máximo de diez (10) meses
- c. Modificación(es) de complejidad baja (clasificación menor): en un plazo máximo de seis (6) meses

Este plazo antes descrito comienza a contar desde la fecha de envío de la solicitud a la ARCSA a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) o de la plataforma informática que la Agencia disponga para el efecto. La aprobación de la(s) modificación(es) estará sujeta al cumplimiento de todos los requisitos detallados en el apartado **4.2.4** del presente instructivo. Es importante señalar que el plazo establecido para cada una de las modificaciones no incluye el tiempo que los regulados tomen para responder a las observaciones o requerimientos emitidos por la ARCSA durante el proceso de evaluación.

Si en una misma solicitud se incluyen modificaciones de diferentes complejidades/clasificación, el tiempo máximo de respuesta será el establecido para la modificación de mayor complejidad/clasificación.

NOTA 10: El titular del registro sanitario debe notificar a la ARCSA en el plazo de seis (6) meses, contados a partir de la aprobación de cualquier modificación o notificación al registro que impacte en las etiquetas del producto biológico o en el contenido del prospecto, las etiquetas definitivas actualizadas y el prospecto respectivo utilizando la notificación NMED22, siguiendo el procedimiento establecido en el *“Instructivo Externo: Notificaciones al registro sanitario de medicamentos en general y productos biológicos”*, código IE-B.3.2.1-MED-02, o documento que lo sustituya.

En el caso de contar con una autorización de agotamiento de existencias para el prospecto y/o etiquetas, el regulado deberá aplicar las siguientes consideraciones para cargar los requisitos en la notificación NMED22:

- a. Para etiquetas internas: El documento en formato PDF con nombre NMED22ETIQUETAINTERNA deberá indicar la etiqueta interna con agotamiento en curso y la nueva etiqueta interna definitiva aprobada;
- b. Para etiquetas externas: El documento en formato PDF con nombre NMED22ETIQUETAEXTERNA deberá indicar la etiqueta externa con agotamiento en curso y la nueva etiqueta externa definitiva aprobada;
- c. Para prospecto: El documento en formato PDF con nombre NMED22PR deberá indicar el prospecto con agotamiento en curso y el nuevo prospecto aprobado;
- d. Foto de la cara principal: El documento en formato PDF con nombre NMED22FOTOPRIN deberá indicar la foto del producto con la etiqueta con agotamiento en curso y foto del producto con la nueva etiqueta aprobada (este documento únicamente deberá presentarse si la foto del producto tiene un cambio con la nueva etiqueta aprobada).

La información actualizada será verificada mediante controles posregistro, considerando en dichos controles las solicitudes autorizadas de agotamiento de etiquetas, prospecto y/o producto terminado que se encuentren en curso.

4.1.4. Cancelación voluntaria del registro sanitario

Para solicitar de forma voluntaria la cancelación del registro sanitario, el titular del registro sanitario debe seguir el siguiente procedimiento:

- a. Ingresar mediante el Sistema de Gestión Documental (Quipux) hasta que la ARCSA implemente la plataforma informática para dicho fin, los requisitos descritos en el apartado **4.2.5.** del presente instructivo.
- b. La ARCSA revisará la solicitud y los documentos adjuntos en un término de sesenta (60) días, contados a partir del ingreso de la solicitud.

- c. De tener un criterio favorable a la revisión de la documentación ingresada, la Agencia procederá a cancelar el registro sanitario correspondiente, así como todas las solicitudes adicionales en trámite asociadas a dicho registro sanitario.
- d. De tener un criterio no favorable a la revisión de la documentación ingresada, la Agencia no autorizará la cancelación del registro sanitario y el regulado debe ingresar una nueva solicitud de cancelación voluntaria con los requisitos detallados en el apartado **4.2.5.** del presente instructivo.

NOTA 11: La solicitud de cancelación voluntaria no tendrá costo.

4.2. Requisitos para la inscripción, reinscripción, modificación y cancelación voluntaria del registro sanitario

4.2.1. Requisitos para la inscripción del registro sanitario de productos biológicos de uso humano por el proceso general

Para obtener el registro sanitario de un producto biológico de uso humano por el proceso general el solicitante del registro sanitario debe presentar el dossier del producto biológico de uso humano conforme el Documento Técnico Común (sus siglas en inglés CTD) del Consejo Internacional para la Armonización de los requisitos técnicos de los productos farmacéuticos para uso humano (ICH), que se detalla a continuación, tomando en cuenta las consideraciones específicas al producto biológico a registrar que se detallan en el Capítulo V (para vacunas), en el Capítulo VI (para alérgenos de origen biológico), en el Capítulo VII (para hemoderivados), en el Capítulo VIII (para biotecnológicos), en el Capítulo IX (para biosimilares) y en el Capítulo X (para medicamentos de terapia avanzada) de la Resolución ARCSA-DE-2024-049-DASP, o documento que lo sustituya.

El CTD está conformado por 5 módulos:

Módulo 1: Información administrativa e información de prescripción

Módulo 2: Resúmenes de los documentos técnicos comunes

Módulo 3: Información de calidad

Módulo 4: Informes de estudios no clínicos

Módulo 5: Informes de estudios clínicos

MÓDULO 1: INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA E INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

- 1.1.** Índice del módulo: Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada en este módulo.
- 1.2.** Características del producto biológico de uso humano:

- 1.2.1. Nombre del (de los) Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) (IFA): Debe(n) presentarse según Denominación Común Internacional (DCI) y código de acuerdo al Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC por sus siglas en inglés).
- 1.2.2. Nombre comercial: Corresponde al nombre con que se comercializará el producto biológico en el país. El nombre no puede sugerir indicación terapéutica o inducir al consumo; de igual manera conforme lo dispuesto en la Resolución WHA 46.19 de la OMS no se podrá emplear la DCI del o los ingredientes farmacéuticos activos como nombre comercial del producto biológico o que el nombre comercial incluya un sufijo o prefijo de una DCI existente.
- 1.2.3. Composición: Fórmula completa cualitativa y cuantitativa, expresada en unidades de peso o volumen del sistema métrico decimal o en unidades convencionales reconocidas internacionalmente, especificando por dosis o unidad posológica.
- 1.2.4. Forma farmacéutica. Ejemplo: solución inyectable, polvo liofilizado para suspensión inyectable.
- 1.2.5. Vía de administración.
- 1.2.6. Presentación comercial del producto biológico de uso humano: Declarar el contenido o cantidad del producto biológico y el tipo de envase primario (sistema envase-cierre) y secundario, si será distribuido en empaque unitario o de varias unidades en el mismo empaque. Debe indicarse si contiene algún accesorio adicional, pudiendo ser entre otros un dispositivo médico.

Para los productos biológicos de administración intravenosa específicamente los factores de coagulación deben detallarse los requisitos mínimos bajo la denominación "Kit de administración", ejemplo: Reconstitución (aguja doble punta con o sin adaptador para conexión vial-disolvente), Cargado (Jeringa con varilla del émbolo) y en la misma celda debe detallarse si la infusión a realizarse se realiza a través de un set o equipo de infusión.

- 1.2.7. Descripción e interpretación del código de lote: Significa cualquier combinación de letras, figuras o ambos, con la cual el producto biológico puede ser identificado en el proceso de manufactura o en la distribución.
- 1.2.8. Fecha de vencimiento, en formato mes/año (por ejemplo: FEB/2018, 02/2018), en caso de no indicar la fecha de vencimiento en formato mes/año deberá explicarse en la etiqueta la interpretación correcta de la fecha.
- 1.2.9. Restricción de administración del producto biológico: Indicar si el producto biológico es de administración exclusiva por parte de profesionales de la salud o en establecimientos de salud, o si puede ser administrado por pacientes y/o su responsable capacitado, según indique en el prospecto o inserto.

- 1.2.10. Condiciones de almacenamiento: Señalar las condiciones de conservación adecuada para el producto, indicando temperatura, humedad, luz u otra condición de cuidado, sin reconstituir y reconstituido, cuando proceda.
- 1.2.11. Condiciones para el manejo y el transporte, cuando proceda. Contempla la logística de la cadena de frío y los protocolos de manipulación que garantizan que el producto biológico no pierda su estabilidad desde que sale de la planta de producción hasta que llega al punto de dispensación o uso.
- 1.2.12. Período de vida útil propuesto para el producto biológico, sin reconstituir y reconstituido cuando proceda.

1.3. Documentación legal:

NOTA 12: Los documentos legales emitidos por autoridades extranjeras deben estar debidamente apostillados o consularizados según corresponda, a excepción de aquellos casos en los cuales la información contenida en el documento legal puede verificarse a través del portal web oficial de la autoridad emisora, con las siguientes particularidades:

- a. Si el documento legal se encuentra firmado de forma manual por la autoridad emisora, el representante legal o el responsable técnico del regulado en el país debe presentar un oficio firmado electrónicamente en el cual indique el link del portal web a través del cual se podrá visualizar la información contemplada en el documento. La firma electrónica debe permitir validar su autenticidad, conforme lo dispuesto en el Art. 15 de la Ley de Comercio Electrónico, firmas electrónicas y mensajes de datos, o documento que la reforme o sustituya.
- b. Si el documento legal se encuentra firmado electrónicamente por la autoridad emisora, la firma debe permitir validar su autenticidad (conforme lo dispuesto en el Art. 15 de la Ley de Comercio Electrónico, firmas electrónicas y mensajes de datos, o documento que la reforme o sustituya), y el regulado debe indicar el link del portal web a través del cual se podrá visualizar la información contemplada en el documento.

La información que se verifique en línea debe estar vigente, debe poderse traducir al español o inglés y debe estar conforme la información contemplada en el documento. En el caso de que la información de la página web oficial de la autoridad emisora no pueda traducirse, no especifique vigencia o presente inconsistencias, el documento legal debe apostillarse o consularizarse, según corresponda.

- 1.3.1. Constitución de la compañía en el Ecuador. Cuando la razón social es una persona jurídica: Número de RUC, el nombramiento vigente del representante legal o poder inscrito en el Registro Mercantil será verificado en la base de datos de la instancia

administrativa competente. Cuando la razón social es una persona natural: Número de RUC y número de cédula de identidad.

- 1.3.2. Autorización vigente del titular del producto para solicitar el registro sanitario en el país, debidamente suscrita y apostillada o consularizada, conforme la normativa del país de origen del titular del producto, cuando el trámite no sea solicitado por dicho titular. El titular del producto solo podrá emitir la autorización a un único solicitante en el país.

NOTA 13: Si el titular del producto (producto biológico terminado), cuenta con más de un producto biológico podrá otorgar la titularidad del o los productos a un único solicitante o a varios, siempre que no se duplique la titularidad por producto.

- 1.3.3. Nombres, apellidos, número de cédula de identidad del químico farmacéutico o bioquímico farmacéutico que ejerce como responsable técnico. El título profesional del químico farmacéutico o bioquímico farmacéutico debidamente registrado en la Agencia Nacional de Aseguramiento de la Calidad de los Servicios de Salud y Medicina Prepagada (ACESS) y en la Secretaría de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación (SENESCYT), o quienes ejerzan sus competencias, será verificado en línea.
- 1.3.4. Número de permiso de funcionamiento vigente del establecimiento farmacéutico del solicitante del registro sanitario, el cual será verificado internamente por la ARCSA.
- 1.3.5. Fabricante del (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) y producto terminado: Indicar el (los) nombre(s) de todos los laboratorios que intervienen en la fabricación del (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) y producto terminado, incluyendo el (los) laboratorio(s) acondicionador(es) y presentar la siguiente información y documentos, incluidos los laboratorios contratados:
- En caso de ser más de un fabricante, especificar las etapas o pasos en que interviene cada uno.
 - Código del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigente del laboratorio farmacéutico nacional (para productos de fabricación nacional) o Código de registro del certificado de BPM vigente del laboratorio farmacéutico extranjero (para productos de fabricación extranjera). El o los códigos de BPM que se obtengan en la herramienta informática de Buenas Prácticas de la ARCSA deben detallarse en la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) en el campo de "Código de referencia", conforme lo descrito en el *"Instructivo Externo: Registro del Certificado de BPM extranjero, y obtención de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos extranjeros por parte de la ARCSA"*, código IE-B.3.2.3-LF-02, o documento que lo sustituya. Los códigos antes mencionados serán verificados internamente por la ARCSA.

Si son varios laboratorios fabricantes los que intervienen en el proceso de producción del producto biológico, tales como: fabricante(s) del (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s), fabricante(s) del producto terminado, fabricante(s) del disolvente (siempre y cuando el producto biológico deba reconstituirse y el disolvente se incluya en la presentación comercial del producto), laboratorio(s) acondicionador(es) del producto terminado; debe indicarse el código de cada uno de ellos.

NOTA 14: Considerando que los códigos de BPM se detallan en la VUE en el campo de "Código de referencia", no es necesario adjuntar el o los certificados de BPM del o los fabricantes que intervienen en el proceso de producción del producto biológico de uso humano; sin embargo, el o los certificados de BPM deben permanecer vigentes en la herramienta informática de Buenas Prácticas de la ARCSA.

- c. En el caso que el producto biológico incluya en su presentación comercial un dispositivo médico debe presentar:
- i. Listado de los fabricantes de los dispositivos médicos que indique los nombres, dirección y país.
 - ii. Certificado de cumplimiento de la Norma ISO 13485 o el Certificado de BPM del dispositivo médico, apostillado o consularizado a excepción de aquellos casos que cumplan con las consideraciones de la **Nota 12** del presente instructivo.
 - iii. Ficha técnica sobre el funcionamiento del dispositivo médico.
 - iv. Imágenes del dispositivo médico y de cada una de sus partes.
 - v. Datos de reproducibilidad y precisión de la dosis que se dispensa empleando el dispositivo médico, cuando aplique.

NOTA 15: Si las imágenes del dispositivo médico y de cada una de sus partes, se visualizan en la ficha técnica (inserto / manual de uso) del dispositivo médico, no se requiere que se presenten las imágenes solicitadas en un documento adicional.

1.3.6. Datos del solicitante para la emisión de la factura; y,

1.3.7. Para productos biológicos importados:

1.3.7.1. Registro sanitario o su equivalente del producto biológico de uso humano, o Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) vigente según el modelo de la OMS,

emitidos por la autoridad sanitaria competente del (de los) país(es) del (de los) fabricante(s) del producto terminado o por la autoridad sanitaria competente del país en el cual se registró y se comercializa el producto biológico.

NOTA 16: El Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) debe de cumplir con las siguientes consideraciones:

1. Indicar que el documento es emitido para Ecuador.
2. Especificar la vigencia del certificado, si no indica fecha de vigencia ni tampoco existe algún pronunciamiento o comunicado oficial por parte de la autoridad emisora, mediante el cual se establezca la vigencia de los CPF, la fecha de vigencia de dicho certificado en el Ecuador no será superior a veinte cuatro (24) meses, contados a partir de la fecha de expedición del certificado.
3. En el CPF o en sus anexos se debe detallar la información del laboratorio fabricante del ingrediente farmacéutico activo, del producto terminado, del acondicionador y del disolvente, según corresponda, y la fórmula de composición completa del producto terminado.
4. Cuando el producto biológico posea diferentes presentaciones comerciales con diferentes envases primarios, el CPF debe presentarse por cada presentación comercial.
5. En el caso de que el producto biológico contenga en su presentación comercial un dispositivo médico debe estar incluido en los anexos del Certificado de Producto Farmacéutico.
6. Debe estar apostillado o consularizado según corresponda, a excepción de aquel CPF que cumplan con las especificaciones descritas en la **Nota 12** del presente instructivo.

1.3.7.2. Certificado de Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA) o el permiso de funcionamiento vigentes del establecimiento que almacena el producto biológico en zonas francas o centros de distribución extranjeros, cuando aplique. El certificado de BPA o el permiso de funcionamiento debe ser emitido por la autoridad competente de la zona franca o centro de distribución. El solicitante al registro sanitario debe presentar adicionalmente el convenio de almacenamiento y distribución entre el titular del producto y el establecimiento ubicado en la zona franca o centro de distribución, debidamente legalizado, conforme la normativa del país de origen del documento.

1.4. Información técnica del producto biológico de uso humano:

1.4.1. Resumen de las Características del Producto (RCP) o ficha técnica farmacológica, el cual deberá contener al menos los siguientes datos, no precisamente en el mismo orden:

- a. Nombre del producto (nombre comercial).
- b. Denominación Común Internacional (DCI).
- c. Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) (IFAs) expresado(s) cualitativa y cuantitativamente y lista de los excipientes.
- d. Forma farmacéutica.
- e. Datos clínicos:
 - i. Indicación(es) terapéutica(s).
 - ii. Posología y forma de administración en adultos y, en caso necesario, en niños.
 - iii. Contraindicaciones.
 - iv. Advertencias y precauciones particulares de empleo y, en el caso de los productos inmunológicos, las precauciones especiales que deban tomar las personas que manipulan el producto inmunológico y lo administran a los pacientes y, en su caso, las que deba tomar el paciente.
 - v. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción, cuando aplique.
 - vi. Administración durante el embarazo y la lactancia, cuando aplique.
 - vii. Efectos sobre la capacidad de conducir y de usar maquinaria, cuando aplique.
 - viii. Efectos indeseables.
 - ix. Sobredosis (síntomas, procedimientos de urgencia, antídotos).
- f. Propiedades farmacológicas:
 - i. Propiedades farmacodinámicas.
 - ii. Propiedades farmacocinéticas.
 - iii. Datos preclínicos de seguridad.
- g. Datos farmacéuticos:
 - i. Lista de excipientes.
 - ii. Principales incompatibilidades.
 - iii. Vida útil del producto biológico sin abrir y vida útil del producto biológico tras la reconstitución del mismo, cuando aplique.
 - iv. Condiciones de almacenamiento o conservación.

1.4.2. Modelos de etiquetas para cada presentación comercial de los envases primario, secundario y del disolvente (cuando aplique), las mismas que deben estar redactadas en idioma castellano y en caracteres claramente legibles e indelebles. Los modelos de

las etiquetas deben adjuntarse en formato PDF, no deben ser copias, imágenes o escaneos.

NOTA 17: Las etiquetas armonizadas con otros países podrán incluir información en un idioma distinto al castellano, adicional a la información obligatoria a nivel nacional que debe estar en idioma castellano. Sin embargo, la ARCSA solo aprobará y validará la información que esté en idioma castellano.

La información que deberá contener cada una de las etiquetas del producto biológico que se comercializará en el Ecuador es la siguiente:

ETIQUETA DEL ENVASE SECUNDARIO:

- a. Nombre comercial del producto biológico de uso humano.
- b. Denominación Común Internacional (DCI) cuando corresponda o nombre del ingrediente farmacéutico activo cuando no exista DCI.
- c. Especificar si el producto biotecnológico es innovador o biosimilar, cuando aplique.

NOTA 18: Para fines de identificación, las frases "innovador" o "biosimilar" son permitidas en cualquier cara de la etiqueta del envase secundario.

- d. Concentración, potencia o título viral, según corresponda.
- e. Número de dosis por vial (para presentación multidosis), según corresponda.
- f. Número de unidades de la forma farmacéutica.
- g. Vía de administración.
- h. Número de lote.
- i. Fórmula cuali-cuantitativa del o los ingredientes farmacéuticos activos en unidades biológicas con su equivalencia en unidades de peso. Incluyendo la lista cualitativa de los excipientes.
- j. Forma farmacéutica del producto.
- k. Contenido del envase expresado en unidades del Sistema Internacional de unidades de medida, conforme el formato que mantenga cada titular del registro sanitario.
- l. Condiciones de almacenamiento o conservación.
- m. Soluciones utilizadas para reconstituir, cuando aplique.
- n. Instrucciones de preparación y modo de empleo, en el caso que la información sea muy extensa se podrá hacer referencia al prospecto.
- o. Nombre del laboratorio fabricante, ciudad y país del mismo.

- p. En caso de productos acondicionados por una firma distinta al fabricante del producto terminado, debe declararse el nombre, ciudad y país de cada uno, indicando su condición de participación.
- q. Fecha de elaboración y expiración en formato mes/año (por ejemplo: FEB/2018, 02/2018), en caso de no indicar la fecha de vencimiento en el formato indicado deberá explicarse en la etiqueta la interpretación correcta de la fecha. Ejemplo: 20/01 aa/mm, 20/feb aa/mm; con la finalidad de evitar confusiones.
- r. Número de registro sanitario en el Ecuador, en el caso de tratarse de una etiqueta armonizada que contemple los registros sanitarios de otros países, debe especificarse el número de registro sanitario en el Ecuador adicional a los números de registros de los demás países.
- s. Modalidad de venta.

NOTA 19: Únicamente los productos precalificados por la OMS podrán obviar la modalidad de venta, siempre y cuando mantengan en la etiqueta del envase secundario la advertencia general *"Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y vigilancia médica"* o incluyan alguna otra leyenda o símbolo que justifique su modalidad de venta bajo receta, tales como:

- *"Medicamento sujeto a prescripción médica"*.
- *"Px only"*, que significa medicamento de venta bajo prescripción (del inglés prescription only).
- *"Rx only"*, que significa medicamento de venta bajo prescripción (en inglés recipe only); entre otras.

- t. Advertencia general: "Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y vigilancia médica".
- u. Advertencias adicionales de acuerdo al o a los ingredientes farmacéuticos activos del producto, en el caso que la información sea muy extensa se podrá hacer referencia al prospecto.
- v. En caso de que el producto haya resultado teratogénico, para alguna de las especies animales contempladas en los estudios preclínicos toxicológicos, la advertencia: "Contraindicado en el embarazo o cuando se sospeche su existencia".
- w. Código de enlace al sitio web designado por la ARCSA, cuando aplique. Por ejemplo: De contar adicionalmente con un prospecto digital.

NOTA 20: La actualización de la etiqueta del envase secundario por inclusión o eliminación del código de enlace debe ser comunicada a la Agencia mediante la notificación al registro sanitario NMED18, presentando los requisitos y siguiendo el procedimiento descrito en el *“Instructivo Externo: Notificaciones al registro sanitario de medicamentos en general y productos biológicos”*, código IE-B.3.2.1-MED-02; o documento que lo sustituya. En el plazo de seis (6) meses posteriores a la aprobación de la notificación, la etiqueta definitiva y el prospecto debe ser presentado a la Agencia empleando la notificación NMED22 con el propósito que se visualicen en la plataforma que la ARCSA disponga para el efecto.

Actualizaciones posteriores al prospecto se llevarán a cabo mediante una modificación o notificación al registro sanitario (según el tipo de actualización a realizar). En el plazo de seis (6) meses posteriores a la aprobación de la modificación o notificación, el prospecto deberá ser presentado a la ARCSA empleando la notificación NMED22.

ETIQUETA DEL ENVASE PRIMARIO:

- a. Nombre comercial del producto biológico de uso humano.
- b. Denominación Común Internacional cuando corresponda o nombre del ingrediente farmacéutico activo cuando no exista DCI.
- c. Contenido del o los ingredientes farmacéuticos activos por dosis o volumen.
- d. Contenido del envase expresado en unidades del Sistema Internacional de unidades de medida, conforme el formato que mantenga cada titular del registro sanitario.
- e. Dosis o número de dosis por vial (para presentación multidosis), según corresponda.
- f. Fórmula cuali-cuantitativa en unidades biológicas con su equivalencia. Se puede excluir los excipientes cuando el envase es muy pequeño.
- g. Vía de administración.
- h. Nombre del fabricante.
- i. Número o código de lote.
- j. Condiciones de almacenamiento o conservación.
- k. Fecha de elaboración y expiración en formato mes/año (por ejemplo: FEB/2018, 02/2018), en caso de no indicar la fecha de vencimiento en el formato indicado deberá explicarse en la etiqueta la interpretación correcta de la fecha. Ejemplo: 20/01 aa/mm, 20/feb aa/mm; con la finalidad de evitar confusiones.

- l. Número de registro sanitario en el Ecuador, en el caso de tratarse de una etiqueta armonizada que contemple los registros sanitarios de otros países, debe especificarse el número de registro sanitario en el Ecuador adicional a los números de registros de los demás países.
- m. En caso de que el producto haya resultado teratogénico, para alguna de las especies animales contempladas en los estudios preclínicos toxicológicos, la advertencia: "Contraindicado en el embarazo o cuando se sospeche su existencia".

NOTA 21: Si el envase primario por su tamaño no permitiera incluir en la etiqueta todos los datos exigidos en esta sección, la etiqueta debe contemplar como mínimo la siguiente información:

- a. Nombre comercial del producto biológico de uso humano.
- b. Denominación Común Internacional (DCI) cuando corresponda o nombre del ingrediente farmacéutico activo cuando no exista DCI.
- c. Nombre o logotipo del laboratorio fabricante responsable del producto terminado.
- d. Número o código de lote.
- e. Contenido del envase expresado en unidades del Sistema Internacional de unidades de medida, conforme el formato que mantenga cada titular del registro sanitario.
- f. Fecha de expiración en formato mes/año (por ejemplo: FEB/2018, 02/2018), en caso de no indicar la fecha de vencimiento en el formato indicado deberá explicarse en la etiqueta la interpretación correcta de la fecha. Ejemplo: 20/01 aa/mm, 20/feb aa/mm; con la finalidad de evitar confusiones.
- g. Vía de administración (pudiendo detallar las siglas).

ETIQUETA ENVASE MEDIATO

Los productos biológicos que cuenten con una cuna, un segundo blíster u otro envase mediato (envase que cubre al envase primario, pero que no corresponde al envase secundario) deben contener la siguiente información en su envase mediato; siempre y cuando la etiqueta del envase primario no detalle “nombre o logotipo de laboratorio fabricante responsable del producto terminado” y “Contenido del envase expresado en unidades del Sistema Internacional de unidades de medida”:

- a. Denominación Común Internacional cuando corresponda o nombre del principio activo cuando no exista DCI.

- b. Contenido del o los ingredientes farmacéuticos activos por dosis o volumen.
- c. Dosis o número de dosis por vial (para presentación multidosis), según corresponda.
- d. Fórmula cuali-cuantitativa en unidades biológicas con su equivalencia. Se puede excluir los excipientes.
- e. Vía de administración.
- f. Nombre del fabricante.
- g. Número o código de lote.
- h. Condiciones de almacenamiento o conservación.
- i. Fecha de elaboración y expiración.
- j. Número de registro sanitario.

ETIQUETA DEL DISOLVENTE

- a. Nombre del disolvente.
- b. Contenido del envase expresado en unidades del Sistema Internacional de unidades de medida, conforme el formato que mantenga cada titular del registro sanitario.
- c. Fórmula cuali-cuantitativa de los excipientes. Se puede excluir los mismos cuando el envase es muy pequeño.
- d. Nombre y/o logotipo del fabricante.
- e. Número o código de lote.
- f. Fecha de expiración en formato mes/año (por ejemplo: FEB/2018, 02/2018), en caso de no indicar la fecha de vencimiento en el formato indicado deberá explicarse en la etiqueta la interpretación correcta de la fecha. Ejemplo: 20/01 aa/mm, 20/feb aa/mm; con la finalidad de evitar confusiones.
- g. Número de registro sanitario, siempre y cuando sea distinto al registro sanitario del producto biológico de uso humano.

NOTA 22: El número de registro sanitario, en ninguna de las etiquetas, puede ser impreso mediante inkjet, a excepción de que la impresión sea realizada por el fabricante o acondicionador (nacional o extranjero) aprobado en su registro sanitario.

- 1.4.3. Prospecto dirigido al usuario, debe estar redactado en idioma castellano y con caracteres claramente legibles e indelebles. El prospecto debe adjuntarse en formato PDF, no debe ser copia, imagen o escaneo. El prospecto se debe elaborar de conformidad con el resumen de las características del producto y debe contener la siguiente información, no precisamente en el mismo orden:

- a. Nombre comercial del producto biológico de uso humano.
- b. Denominación Común Internacional cuando corresponda o nombre del ingrediente farmacéutico activo cuando no exista DCI.
- c. Especificar si el producto biotecnológico es innovador o biosimilar, cuando aplique.
- d. Concentración, potencia o título viral, según corresponda.
- e. Contenido/volumen expresado en unidades del sistema internacional de unidades de medida.
- f. Ingredientes farmacéuticos activos expresados cuali-cuantitativamente y lista de excipientes expresados cualitativamente. Se debe añadir cuando corresponda la Denominación Común Internacional de los ingredientes.
- g. Sustrato celular empleado (cuando aplique).
- h. Vía de administración.
- i. Propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas e inmunológicas, según aplique.
- j. Uso durante el embarazo y lactancia, cuando aplique.
- k. Forma farmacéutica y presentaciones comerciales del producto biológico.
- l. Posología/dosis.
- m. Indicaciones terapéuticas.
- n. Precauciones de uso.
- o. Advertencias.
- p. Reacciones adversas.
- q. Contraindicaciones.
- r. Interacciones.
- s. Sobredosis (riesgo e información de cómo manejar el riesgo).
- t. Instrucciones de uso. Si el producto tiene adicionalmente instrucciones a seguir antes del uso del producto también deben ser incluidas.
- u. Condiciones de almacenamiento o conservación y la frase "Manténgase fuera del alcance de los niños" o frase equivalente.
- v. Nombre, ciudad y país del fabricante.
- w. En caso de productos acondicionados por una firma distinta al fabricante del producto terminado, debe declararse el nombre, ciudad y país del acondicionador, indicando su condición de participación.
- x. Modalidad de venta.

NOTA 23: Únicamente los productos precalificados por la OMS podrán obviar el apartado de “Modalidad de venta”, siempre y cuando en el prospecto se mencione la condición de dispensación/venta del producto biológico. Por ejemplo, con leyendas tales como: “(Nombre del producto) debe ser prescrito por un médico”, “Medicamento sujeto a prescripción médica”, entre otros.

NOTA 24: Para el caso de Kit de administración: Los productos biológicos de administración intravenosa específicamente los factores de coagulación deben detallarse los requisitos mínimos bajo la denominación "Kit de administración". Ejemplo: Reconstitución (aguja doble punta con o sin adaptador para conexión vial-disolvente), Cargado (Jeringa con varilla del émbolo) y finalmente en la misma celda se detalle si la infusión a realizarse se realiza a través de un set o equipo de infusión.

NOTA 25: El prospecto armonizado con otros países podrá incluir información en un idioma distinto al castellano, adicional a la información obligatoria a nivel nacional que debe estar en idioma castellano. Sin embargo, la ARCSA solo aprobará y validará la información que esté en idioma castellano.

- 1.5.** Evaluación del riesgo que el producto biológico podría representar para el medio ambiente, se debe incluir una evaluación de los posibles riesgos que puede representar la utilización y/o eliminación del producto biológico y/o sus productos residuales para el medio ambiente. Este impacto se debe estudiar y se debe prever, caso por caso, las disposiciones particulares destinadas a limitarlo. Cuando el riesgo no pueda descartarse se debe indicar las medidas de precaución y seguridad que deberán adoptarse. Para la evaluación del riesgo se podrá utilizar la guía “Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use” de la Agencia Europea de Medicamentos (sus siglas en inglés EMA) o cualquier otra guía emitida por una autoridad catalogada por la OMS.
- 1.6.** Listado de países donde se ha registrado y/o se comercializa el producto biológico, indicando la condición de autorización de comercialización en dicho país.

MÓDULO 2: MÓDULO RESÚMENES

El objeto del presente módulo es resumir los datos químicos, farmacéuticos y biológicos y los datos no clínicos y clínicos presentados en los módulos 3, 4 y 5 del expediente del registro

sanitario. Deben presentarse resúmenes objetivos en los que se incluirán tablas. En los informes se remitirá a las tablas o a la información que contenga la documentación principal presentada en el módulo 3 (documentación química, farmacéutica y biológica), el módulo 4 (documentación no clínica) y el módulo 5 (documentación clínica).

2.1. Índice del módulo: Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada en este módulo.

2.2. Introducción.

2.3. Resumen global de la calidad

Debe contener un resumen global de la información relacionada con los datos químicos, farmacéuticos y biológicos. Debe indicarse los parámetros críticos y cuestiones fundamentales en relación con aspectos de calidad, así como la justificación de los casos en los que se sigan las directrices pertinentes. En esta sección se expondrán las líneas generales de los datos detallados en el módulo 3, conforme lo establecido en la Guía ICH "Quality M4Q(R1) Quality Overall Summary of Module 2".

2.3.S Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) o Principio(s) Activo(s)

2.3.S.1 Información general

2.3.S.2 Fabricación

2.3.S.3 Caracterización

2.3.S.4 Control del Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) o Principio(s) Activo(s)

2.3.S.5 Estándares o materiales de referencia

2.3.S.6 Sistema de envase cierre

2.3.S.7 Estabilidad

2.3.P Producto biológico de uso humano

2.3.P.1 Descripción y composición del producto biológico

2.3.P.2 Desarrollo farmacéutico

2.3.P.3 Fabricación

2.3.P.4 Control de los excipientes

2.3.P.5 Control del producto

2.3.P.6 Estándares o materiales de referencia

2.3.P.7 Sistema de envase cierre

2.3.P.8 Estabilidad

2.3.A Anexos

2.3.A.1 Instalaciones y equipos

2.3.A.2 Evaluación de agentes adventicios

2.3.A.3 Excipientes

2.4. Visión general de estudios no clínicos

Debe presentarse una valoración integrada y crítica de la evaluación no clínica del producto biológico en animales/in vitro. Debe incluirse la discusión y justificación de la estrategia de ensayo y de la desviación respecto a las directrices pertinentes.

Se debe evaluar la comparabilidad del material utilizado en los estudios no clínicos, los estudios clínicos y el producto biológico que se desea comercializar. De igual manera se debe realizar una evaluación específica de la seguridad de todo nuevo excipiente. Se debe definir las características del producto biológico demostradas en los estudios no clínicos y se debe discutir las repercusiones de las conclusiones en relación con la seguridad del producto biológico para la utilización clínica prevista en el ser humano.

En esta sección se expondrán las líneas generales de los datos detallados en el módulo 4, conforme lo establecido en la Guía ICH "Safety M4S(R2) Nonclinical Overview and Nonclinical Summaries of Module 2".

2.5. Visión general de estudios clínicos

La visión general de la parte clínica tiene por objeto ofrecer un análisis crítico de los datos clínicos incluidos en el resumen clínico y el módulo 5, conforme lo establecido en la Guía ICH "Efficacy M4E(R2)". Se expondrá el enfoque del desarrollo clínico del producto biológico, incluyendo el diseño del estudio crítico, las decisiones relacionadas con los estudios y la realización de los mismos.

Se debe ofrecer una breve visión general de las conclusiones clínicas, en la que se tratarán las limitaciones importantes y se evaluarán los riesgos y beneficios a partir de las conclusiones de los estudios clínicos. Debe interpretarse de qué modo las conclusiones relativas a la eficacia y a la seguridad justifican la dosis propuesta y las indicaciones y una evaluación de cómo el resumen de características del producto y otros optimizarán los beneficios y afrontarán los riesgos. Se expondrán las cuestiones relativas a la eficacia o la seguridad que se planteen en el desarrollo, así como los problemas pendientes de resolución.

2.6. Resumen de los estudios no clínicos

Los resultados de los estudios de farmacología, farmacocinética y toxicología (según corresponda) realizados en animales/in vitro se presentarán como resúmenes objetivos escritos y tabulados, conforme lo establecido en la Guía ICH "Safety M4S(R2) Organisation of Module 4", información que se presentará en el siguiente orden:

2.6.1. Introducción

- 2.6.2. Resumen escrito de farmacología
- 2.6.3. Resumen tabulado de farmacología
- 2.6.4. Resumen escrito de farmacocinética
- 2.6.5. Resumen tabulado de farmacocinética
- 2.6.6. Resumen escrito de toxicología
- 2.6.7. Resumen tabulado de toxicología

2.7. Resumen de los estudios clínicos

Se ofrecerá un resumen objetivo detallado de la información clínica relativa al producto biológico que se incluye en el módulo 5, conforme lo establecido en la Guía ICH “Efficacy M4E(R2)”. Comprende los resultados de todos los estudios biofarmacéuticos, de los estudios clínicos de farmacología y de los estudios clínicos sobre eficacia y seguridad (según corresponda). Deberá presentarse una sinopsis de cada estudio realizado.

La información clínica resumida se presentará en el orden siguiente:

- 2.7.1. Resumen de los estudios biofarmacéuticos y los métodos analíticos relacionados
- 2.7.2. Resumen de los estudios clínicos de farmacología
- 2.7.3. Resumen sobre la eficacia clínica
- 2.7.4. Resumen sobre la seguridad clínica
- 2.7.5. Literatura de referencia
- 2.7.6. Sinopsis de cada estudio

MÓDULO 3: INFORMACIÓN DE CALIDAD

3.1. Índice del módulo: Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada en este módulo.

3.2. Contenido:

Incluye la información del/los ingrediente(s) farmacéuticos activo(s) (IFA), excipientes (E) y del producto terminado (PT). Este módulo deberá, además proporcionar información detallada sobre los materiales de partida y materias primas utilizados durante las operaciones de fabricación del principio(s) activo(s), y los excipientes incorporados en la formulación del producto terminado, conforme lo establecido en la Guía ICH “Quality M4Q(R1) Module 3: Quality”.

3.2.S Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) (IFA) o principio(s) activo(s):

3.2.S.1 Información general:

Se presentará una lista de propiedades físico-químicas y otras propiedades relevantes de la sustancia activa, incluyendo la actividad biológica en el caso de los productos biológicos.

- 3.2.S.1.1 Nomenclatura. Se debe proporcionar información sobre la nomenclatura del IFA incluyendo la denominación común internacional recomendada (DCI).
- 3.2.S.1.2 Estructura. Se proporcionará la fórmula estructural, la fórmula molecular y la masa molecular relativa. En el caso de los productos biotecnológicos, si procede, debe indicarse la secuencia de aminoácidos esquemática y la masa molecular relativa.
- 3.2.S.1.3 Propiedades generales. Se debe proporcionar una lista de las propiedades fisicoquímicas y otras propiedades relevantes del producto biológico, incluyendo su actividad biológica. (Referencia Guía ICH: Q6B Specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products)

3.2.S.2 Fabricación

- 3.2.S.2.1 Fabricante(s). Se debe proporcionar el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, incluidos aquellos contratados, y de cada sitio o instalación de producción que participe en la fabricación y los controles de calidad.
- 3.2.S.2.2 Descripción del proceso de fabricación y de los controles en proceso
Se debe proporcionar información sobre el proceso de fabricación, que generalmente comienza con uno o más viales del banco de células e incluye el cultivo celular, la(s) cosecha(s), las reacciones de purificación y modificación, el llenado, el almacenamiento y las condiciones de envío.

Definición de lote(s) y tamaño de lote

Se debe proporcionar una explicación del sistema de numeración de lotes, incluida información sobre cualquier agrupación de cosechas o productos intermedios y el tamaño del lote.

Cultivo y cosecha de células

Se debe proporcionar un diagrama de flujo que ilustre la ruta de fabricación desde el inóculo original (por ejemplo, células contenidas en uno o más viales del banco de células de trabajo hasta la última operación de cosecha. El diagrama debe incluir todos los pasos (es decir, operaciones unitarias) y los intermedios. Se debe incluir información relevante para cada etapa, como los niveles de duplicación de la población, la concentración celular, los volúmenes, el pH, los tiempos de cultivo, los tiempos de retención y la temperatura. Se deben identificar los pasos críticos y los intermedios críticos para los que se establecen especificaciones (como se menciona en el numeral 3.2.S.2.4).

Se debe proporcionar una descripción de cada etapa del proceso en el diagrama de flujo. Se debe incluir información sobre, por ejemplo, el tamaño; los medios de cultivo y otros aditivos (los detalles se mencionan en el numeral 3.2.S.2.3); los equipos principales (los detalles se mencionan en el numeral 3.2.A.1); y los controles del proceso, incluyendo pruebas durante el proceso y parámetros operativos, etapas del proceso, equipos y productos intermedios con criterios de aceptación (los detalles se mencionan en el numeral 3.2.S.2.4). Se debe proporcionar información sobre los procedimientos utilizados para transferir material entre etapas, equipos, áreas y edificios, según corresponda, y las condiciones de envío y almacenamiento. (Los detalles sobre envío y almacenamiento se proporcionan en el numeral 3.2.S.2.4).

Reacciones de purificación y modificación

Se debe proporcionar un diagrama de flujo que ilustre las etapas de purificación (es decir, las operaciones unitarias) desde la(s) cosecha(s) cruda(s) hasta la etapa previa al llenado del producto biológico. Se deben incluir todos los pasos incluso los pasos intermedios, así como la información relevante para cada etapa (ejemplo: volúmenes, pH, tiempo crítico de procesamiento, tiempos de retención, temperaturas, perfiles de elución, selección de la fracción y almacenamiento del producto intermedio, si corresponde). Se deben identificar las etapas críticas cuyas especificaciones se establecen según lo mencionado en el numeral 3.2.S.2.4.

Se debe proporcionar una descripción de cada paso del proceso (tal como se identifica en el diagrama de flujo). Esta descripción debe incluir información, por ejemplo, sobre el tamaño, las soluciones buffer y otros reactivos (detalles proporcionados en el numeral 3.2.S.2.3), el equipo principal (detalles proporcionados en numeral 3.2.A.1) y los materiales. Para materiales como membranas y resinas cromatográficas, también se debe proporcionar información sobre las condiciones de uso y reutilización. (Detalles del equipo en el numeral 3.2.A.1; estudios de validación para la reutilización y regeneración de columnas y membranas en el numeral 3.2.S.2.5). La descripción debe incluir los controles del proceso (incluyendo pruebas durante el proceso y parámetros operativos) con criterios de aceptación para los pasos del proceso, el equipo y los intermedios. (Detalles en el numeral 3.2.S.2.4). Se deben describir los procedimientos de reprocesamiento con criterios para el reprocesamiento de cualquier producto intermedio o del IFA (los detalles se describen en el numeral 3.2.S.2.5).

Se debe proporcionar información sobre los procedimientos utilizados para transferir material entre pasos, equipos, áreas y edificios, según corresponda, y las condiciones de envío y almacenamiento (los detalles sobre envío y almacenamiento se proporcionan en el numeral 3.2.S.2.4.).

Llenado, almacenamiento y transporte (envío)

Se debe proporcionar una descripción del procedimiento de llenado del IFA, los controles del proceso (incluidas las pruebas durante el proceso y los parámetros operativos) y los criterios de aceptación (mayor detalle se describe en el numeral 3.2.S.2.4.) Se deben describir el sistema o sistemas de cierre del envase utilizados para el almacenamiento del IFA (mayor detalle se describe en el numeral 3.2.S.6.) y las condiciones de almacenamiento y envío del IFA.

(Directrices de referencia de la ICH: Q5A, Q5B y Q6B)

3.2.S.2.3 Control de materiales.

Los materiales utilizados en la fabricación del IFA (por ejemplo: materias primas, materiales de partida, disolventes, reactivos, catalizadores) deben enumerarse, indicando dónde se utiliza cada material en el proceso. Se debe proporcionar información sobre la calidad y el control de estos materiales. Se debe proporcionar, según corresponda, información que demuestre que los materiales (incluidos los de origen biológico, por ejemplo: componentes de medios de cultivo, anticuerpos monoclonales, enzimas) cumplen con los estándares adecuados para su uso previsto (incluida la eliminación o el control de agentes adventicios). En el caso de los materiales de origen biológico, esto puede incluir información sobre el origen, la fabricación y la caracterización. (mayor detalle se describe en el numeral 3.2.A.2).

(Directrices de referencia de la ICH: Q6A y Q6B)

Control de fuentes y materiales de partida de origen biológico

Se deben proporcionar resúmenes de la información sobre seguridad viral de los materiales de origen biológico. (Mayor detalle se describe en el numeral 3.2.A.2).

Origen, historia y generación del sustrato celular

Se debe proporcionar información sobre la fuente del sustrato celular y el análisis del constructo de expresión utilizado para modificar genéticamente las células e incorporado en el clon celular inicial utilizado para desarrollar el Banco Maestro de Células, tal como se describe en Guía ICH Q5B y Q5D.

Sistema de banco de células, caracterización y pruebas

Se debe proporcionar información sobre el sistema de banco de células, las actividades de control de calidad y la estabilidad de la línea celular durante la producción y el almacenamiento (incluidos los procedimientos utilizados para generar los bancos de células maestros y de trabajo) como se describe en la Guía ICH Q5B y Q5D.

(Directrices de referencia de la ICH: Q5A, Q5B, Q5C y Q5D)

3.2.S.2.4 Control de las etapas críticas y los productos intermedios

Pasos críticos: Se deben proporcionar pruebas y criterios de aceptación (con justificación, incluidos datos experimentales) realizados en los pasos críticos identificados en el numeral 3.2.S.2.2 del proceso de fabricación para garantizar que el proceso está controlado.

Intermedios: Se debe proporcionar información sobre la calidad y el control de los productos intermedios aislados durante el proceso.

(Directriz de referencia de la ICH: Q6B)

Se deben proporcionar datos de estabilidad que respalden las condiciones de almacenamiento.

(Directriz de referencia de la ICH: Q5C)

3.2.S.2.5 Validación y/o evaluación del proceso

Se debe proporcionar información suficiente sobre estudios de validación y evaluación para demostrar que el proceso de fabricación (incluidos los pasos de reprocesamiento) es adecuado para el propósito previsto y para justificar la selección de controles de proceso críticos (parámetros operativos y pruebas durante el proceso) y sus límites para los pasos de fabricación críticos (por ejemplo, cultivo de células, cosecha, purificación y modificación).

Se debe describir el plan para la realización del estudio y proporcionar los resultados, análisis y conclusiones del estudio o estudios realizados. Los procedimientos analíticos y la validación correspondiente deben contrastarse (por ejemplo: numeral 3.2.S.2.4, numeral 3.2.S.4.3) o proporcionarse como parte de la justificación de la selección de los controles críticos del proceso y los criterios de aceptación. Para los pasos de fabricación destinados a eliminar o inactivar contaminantes virales, la información de los estudios de evaluación debe proporcionarse en el numeral 3.2.A.2.

3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de fabricación

Se debe proporcionar el historial de desarrollo del proceso de fabricación, tal como se describe en el numeral 3.2.S.2.2. La descripción de los cambios realizados en la fabricación de los lotes del IFA utilizados para la solicitud de comercialización (por ejemplo: estudios preclínicos o clínicos) debe incluir, por ejemplo, cambios en el proceso o en equipos críticos. Se debe explicar el motivo del cambio. Se debe proporcionar información relevante sobre los lotes del IFA fabricados durante el desarrollo, como el número de lote, el tamaño de fabricación y el uso (por ejemplo: estabilidad, preclínico, material de referencia) en relación con el cambio.

La importancia del cambio debe evaluarse analizando su potencial impacto en la calidad del IFA (o del producto intermedio, si corresponde). En el caso de cambios de fabricación considerados significativos, se deben proporcionar datos de análisis comparativos de los lotes del IFA pertinente para determinar su impacto en la calidad (mayor detalle en la Guía ICH Q6B). Se debe incluir un análisis de los datos, incluyendo una justificación de la selección de las pruebas y la evaluación de los resultados.

Las pruebas utilizadas para evaluar el impacto de los cambios en la fabricación de los principios activos y los productos farmacéuticos correspondientes también pueden incluir estudios clínicos y no clínicos. Se debe incluir una referencia cruzada a la ubicación de estos estudios en otros módulos de la solicitud. Se debe hacer referencia a los datos sobre el IFA proporcionados en el numeral 3.2.S.4.4.

(Directriz de referencia de la ICH: Q6B)

3.2.S.3 Caracterización

3.2.S.3.1 Elucidación de la estructura y otras características.

Para el producto deseado y las sustancias relacionadas con el producto, se deben proporcionar detalles sobre la estructura primaria, secundaria y de orden superior, las formas postraduccionales (por ejemplo, glicoformas), la actividad biológica, la pureza y las propiedades inmunoquímicas, cuando sea relevante.

(Directriz de referencia de la ICH: Q6B)

3.2.S.3.2 Impurezas

Se debe proporcionar información sobre las impurezas.

(Directrices de referencia de la ICH: Q3C, Q5C y Q6B)

3.2.S.4 Control del ingrediente farmacéutico activo o principio (s) activo(s)

3.2.S.4.1 Especificaciones

Se debe proporcionar la especificación del IFA.

(Directriz de referencia de la ICH: Q6B)

3.2.S.4.2 Procedimientos analíticos

Se deben proporcionar los procedimientos analíticos utilizados para probar la sustancia activa.

(Directrices de referencia de la ICH: Q2(R2) y Q6B)

3.2.S.4.3 Validación de los procedimientos analíticos

Se debe proporcionar información de la validación analítica, incluidos datos experimentales de los procedimientos analíticos utilizados para probar la sustancia activa.

(Directrices de referencia de la ICH: Q2(R2) y Q6B)

3.2.S.4.4 Análisis de lotes

Se debe proporcionar la descripción de los lotes y los resultados de los análisis de los lotes.

(Directrices de referencia de la ICH: Q3C y Q6B)

3.2.S.4.5 Justificación de las especificaciones

Se debe proporcionar una justificación de las especificaciones de la sustancia activa.

(Directrices de referencia de la ICH: Q3C y Q6B)

3.2.S.5 Estándares o materiales de referencia

Se debe proporcionar información sobre los estándares de referencia o materiales de referencia utilizados para probar la sustancia activa.

(Directriz de referencia de la ICH: Q6B)

3.2.S.6 Sistema de cierre del envase

Se debe proporcionar una descripción del sistema o sistemas de cierre del envase, incluyendo la identificación de los materiales de construcción de cada componente del envase primario y sus especificaciones. Las especificaciones deben incluir la descripción e identificación (y las dimensiones críticas con diseños, si corresponde). Cuando sea apropiado, se puede incluir métodos no farmacopeicos, con su respectiva validación.

Para los componentes de embalaje secundario no funcionales (por ejemplo, aquellos que no ofrecen protección adicional), solo se debe proporcionar una breve descripción. Para los componentes de embalaje secundario funcionales, se debe proporcionar información adicional. La idoneidad debe discutirse con respecto, por ejemplo, a la elección de los materiales, la protección contra la humedad y la luz, la

compatibilidad de los materiales de construcción con el IFA, incluida la sorción en el recipiente y la lixiviación, y/o la seguridad de los materiales de construcción.

3.2.S.7 Estabilidad

3.2.S.7.1 Resumen y conclusiones sobre estabilidad.

Se deben resumir los tipos de estudios realizados, los protocolos utilizados y sus resultados. El resumen debe incluir resultados, por ejemplo, de estudios de degradación forzada y condiciones de estrés, así como conclusiones sobre las condiciones de almacenamiento, la fecha de reanálisis o la vida útil, según corresponda.

(Directrices de referencia de la ICH: Q1A, Q1B y Q5C)

3.2.S.7.2 Protocolo de estabilidad después de la obtención del registro sanitario y compromiso de estabilidad

Se debe proporcionar el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación y el compromiso de estabilidad.

(Directrices de referencia de la ICH: Q1A y Q5C)

3.2.S.7.3 Datos de estabilidad

Los resultados de los estudios de estabilidad (por ejemplo: estudios de degradación forzada y condiciones de estrés) deben presentarse en un formato adecuado, en tablas, gráfico o narrativo. Se debe incluir información sobre los procedimientos analíticos utilizados para generar los datos y su validación.

(Directrices de referencia de la ICH: Q1A, Q1B, Q2A, Q2B y Q5C)

3.2.P Producto terminado:

3.2.P.1 Descripción y composición del producto biológico

Se debe proporcionar una descripción del producto biológico y su composición. La información debe incluir:

- Descripción de la forma farmacéutica.

NOTA 26: En el caso de productos suministrados con disolvente(s) de reconstitución, la información sobre el o los disolventes debe proporcionarse en una parte “p” separada, según corresponda.

- Composición, es decir, lista de todos los componentes de la forma farmacéutica y su cantidad por unidad (incluidos los excedentes, si los hubiera), la función de los componentes y una referencia a sus estándares de calidad (por ejemplo, monografías compendiales o especificaciones del fabricante).
- Descripción del disolvente(s) de reconstitución adjunto(s).
- Tipo de envase y cierre utilizado para la forma farmacéutica y el disolvente de reconstitución que lo acompaña, si corresponde.
(Directriz de referencia de la ICH: Q6B)

3.2.P.2 Desarrollo farmacéutico

En esta sección se debe incluir la información sobre los estudios de desarrollo realizados para establecer que la forma farmacéutica, la formulación, el proceso de fabricación, el sistema de cierre del envase, los atributos microbiológicos y las instrucciones de uso son los adecuados para el uso previsto especificado en el expediente de solicitud de registro sanitario.

Los estudios descritos en la presente sección son distintos de las pruebas de controles de rutina que se realizan según las especificaciones. Se deben determinar y describir los parámetros críticos de la formulación y los atributos del proceso que puedan influir en la reproducibilidad del lote, la eficacia del producto biológico y su calidad. Los datos de apoyo adicionales, deben remitirse, cuando proceda en las secciones relevantes del Módulo 4 (Informes de estudios no clínicos) y del Módulo 5 (Informes de estudios clínicos) del expediente de solicitud de registro sanitario.

(Directriz de referencia de la ICH: Q6B)

3.2.P.2.1 Componentes del producto biológico

3.2.P.2.1.1 Ingrediente farmacéutico activo. Se deben documentar las características físico-químicas del o los IFAs que puedan influir en la eficacia del producto terminado o en la compatibilidad de los distintos IFAs entre sí en el caso de los productos en los que se combinen.

3.2.P.2.1.2 Excipientes. Se debe documentar la elección de los excipientes, su concentración y sus características que pueden influir en el rendimiento del producto biológico deben analizarse en relación con sus respectivas funciones.

3.2.P.2.2 Producto farmacológico

3.2.P.2.2.1 Desarrollo de la formulación. Se debe describir el desarrollo del producto terminado, teniendo en consideración la vía de administración y la utilización propuestas. Debe justificarse cualquier sobredosificación en la formulación(ones). En lo que respecta a las propiedades físico-químicas y

biológicas, deben tratarse y documentarse todos los parámetros que conciernan al comportamiento del producto terminado.

3.2.P.2.2.2 Excedentes. Cualquier exceso en las formulaciones descritas en 3.2.P.1 deberá justificarse.

3.2.P.2.2.3 Propiedades fisicoquímicas y biológicas. Se deben abordar los parámetros relevantes para el rendimiento del producto, tales como el pH, la reconstitución, la actividad o potencia biológica y/o la actividad inmunológica.

3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de fabricación

Se debe explicar la selección y optimización del proceso de fabricación descrito en 3.2.P.3.3, en particular sus aspectos críticos. Cuando sea pertinente, se debe explicar y justificar el método de esterilización. Se deben discutir las diferencias entre los procesos de fabricación utilizados para producir lotes clínicos pivotaes (fundamentales) y el proceso descrito en 3.2.P.3.3 que pueden influir en el rendimiento del producto.

3.2.P.2.4 Sistema de envase cierre

Se debe analizar la idoneidad del sistema de envase cierre (descrito en 3.2.P.7) utilizado para el almacenamiento, transporte (envío) y uso del producto biológico. El análisis debe considerar, por ejemplo, la elección de los materiales, la protección contra la humedad y la luz, la compatibilidad de los materiales de construcción con la forma farmacéutica (incluida la sorción al envase y la lixiviación), la seguridad de los materiales de construcción y el rendimiento (como la reproducibilidad de la administración de la dosis desde el dispositivo cuando se presenta como parte del producto biológico).

3.2.P.2.5 Atributos microbiológicos

Cuando corresponda, se deben analizar los atributos microbiológicos de la forma farmacéutica. Se debe evaluar la integridad del sistema de envase cierre para prevenir la contaminación microbiana.

3.2.P.2.6 Compatibilidad

Con el fin de ofrecer información útil y adecuada para el etiquetado, se debe documentar la compatibilidad del producto terminado con los disolventes de reconstitución y los dispositivos de administración.

3.2.P.3 Fabricación

3.2.P.3.1 Fabricante(s): Se debe indicar el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, incluidos sus contratistas, y cada sitio o instalación de producción propuesta involucrada en la fabricación y los ensayos.

- 3.2.P.3.2 Fórmula de composición cuali-cuantitativa: Debe suministrarse la fórmula cuali-cuantitativa del lote de producción incluyendo un listado de todos los excedentes, y una referencia a sus estándares de calidad.
- 3.2.P.3.3 Descripción del proceso de fabricación y controles del proceso
Se debe presentar un diagrama de flujo que detalle los pasos del proceso y muestre dónde entran los materiales. Se deben identificar los pasos y puntos críticos donde se realizan los controles del proceso, las pruebas intermedias o los controles del producto final. También se debe proporcionar una descripción narrativa del proceso de fabricación, incluido el envasado, que represente la secuencia de pasos realizados y la escala de producción. Los procesos o tecnologías novedosas, así como las operaciones de envasado que afecten directamente a la calidad del producto, deben describirse con mayor detalle. El equipo debe, al menos, identificarse por tipo (por ejemplo: mezclador de tambor, homogeneizador en línea) y por capacidad de trabajo, cuando corresponda.
Se deben identificar los parámetros apropiados de cada paso del proceso, como el tiempo, la temperatura o el pH. Los valores numéricos asociados pueden presentarse como un rango esperado. Los rangos numéricos para los pasos críticos deben justificarse en la Sección 3.2.P.3.4. En ciertos casos, deben indicarse las condiciones ambientales.
Las propuestas de reprocesamiento de materiales deben justificarse. Cualquier dato que respalde esta justificación debe citarse o archivar en esta sección. (Información relevante en el numeral 3.2.A.1).
(Directriz de referencia de la ICH: Q6B)
- 3.2.P.3.4 Controles de pasos críticos e intermedios
Pasos críticos: Se deben proporcionar pruebas y criterios de aceptación (con justificación, incluidos datos experimentales) realizados en los pasos críticos identificados en la sección 3.2.P.3.3 del proceso de fabricación, para garantizar que el proceso está controlado.
Intermedios: Se debe proporcionar información sobre la calidad y el control de los intermedios aislados durante el proceso.
(Directrices de referencia de la ICH: Q2(R2) y Q6B)
- 3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso.
Se debe proporcionar la descripción, documentación y resultados de los estudios de validación y/o evaluación para los pasos críticos o ensayos críticos utilizados en el proceso de fabricación (por ejemplo, validación del proceso de esterilización o procesamiento o llenado aséptico). La evaluación de la seguridad viral debe proporcionarse en la sección 3.2.A.2 si es necesario.

(Directriz de referencia de la ICH: Q6B)

3.2.P.4 Control de los excipientes

3.2.P.4.1 Especificación(es). Se deben proporcionar las especificaciones de los excipientes.

(Guía de referencia de la ICH: Q6B)

3.2.P.4.2 Procedimientos analíticos. Se deberán proporcionar, cuando corresponda, los procedimientos analíticos utilizados para probar los excipientes.

(Guía de referencia de la ICH: Q6B)

3.2.P.4.3 Validación de los procedimientos analíticos. Siempre y cuando su metodología no se encuentre descrita en una farmacopea oficial, se deberá proporcionar información de validación analítica, incluidos datos experimentales de los procedimientos analíticos utilizados para probar los excipientes.

(Directrices de referencia de la ICH: Q2(R2) y Q6B)

3.2.P.4.4 Justificación de las especificaciones. Cuando corresponda, se deberá proporcionar una justificación de las especificaciones del excipiente propuestas.

(Directrices de referencia de la ICH: Q3C y Q6B)

3.2.P.4.5 Excipientes de origen humano o animal. Se debe prestar atención específica a los excipientes de origen humano o animal, respecto a las medidas específicas relativas a la prevención de la transmisión de encefalopatías espongiiformes animales, para lo cual el solicitante debe demostrar asimismo que el producto biológico está fabricado con arreglo a la Nota Explicativa sobre Minimización del Riesgo de Transmisión de los Agentes de la Encefalopatía Espongiiforme Animal, publicada por la Comisión en el Diario Oficial de la Unión Europea.

(Directrices de referencia de la ICH: Q5A, Q5D y Q6B)

3.2.P.4.6 Nuevos excipientes

Para los excipientes utilizados por primera vez en un medicamento o para una nueva vía de administración, se debe presentar todos los datos sobre su proceso de fabricación, caracterización y controles de calidad, si procede. Adicionalmente, proporcionar información toxicológica que avale su seguridad.

3.2.P.5 Control del producto terminado

3.2.P.5.1 Especificación(es). Se deben proporcionar las especificaciones del producto farmacéutico.
(Directrices de referencia de la ICH: Q3B y Q6B)

3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos. Se deben proporcionar los procedimientos analíticos utilizados para probar el producto farmacéutico.
(Directrices de referencia de la ICH: Q2(R2) y Q6B)

3.2.P.5.3 Validación de los procedimientos analíticos
Se debe proporcionar información de validación analítica, incluidos datos experimentales, para los procedimientos analíticos utilizados para probar el producto farmacéutico.
(Directrices de referencia ICH: Q2(R2) y Q6B)

En productos con especificación farmacopeica vigente se requiere:

- Información de la evaluación o estandarización del desempeño del método, en caso de que se aplique íntegramente lo establecido en el procedimiento analítico de la farmacopea de referencia
- Información sobre la validación de aquellos parámetros que correspondan, en caso de que se realicen modificaciones a lo establecido en el procedimiento analítico de la farmacopea de referencia.

3.2.P.5.4 Análisis de lotes
Se debe proporcionar una descripción de los lotes y los resultados de los análisis de los lotes.
(Directrices de referencia de la ICH: Q3B, Q3C y Q6B)

En el caso de tratarse de producción inicial de productos en desarrollo, es aceptable que los análisis se realicen en lotes piloto.

3.2.P.5.5 Caracterización de las impurezas.
Se deberá proporcionar información sobre la caracterización de las impurezas, si no se ha proporcionado previamente en el numeral "3.2.S.3.2 Impurezas".
(Directrices de referencia de la ICH: Q3B, Q5C y Q6B)

3.2.P.5.6 Justificación de la(s) especificación(es).
Se deberá proporcionar una justificación de las especificaciones del producto farmacéutico propuesto.
(Directrices de referencia de la ICH: Q3B y Q6B)

3.2.P.6 Estándares o materiales de referencia

Se debe proporcionar información sobre los estándares de referencia o materiales de referencia utilizados para probar el producto biológico, si no se proporcionó previamente en el numeral "3.2.S.5 Estándares o materiales de referencia".

(Directriz de referencia de la ICH: Q6B)

3.2.P.7 Sistema de envase cierre

Se debe entregar la descripción del sistema de envase cierre, incluyendo la identidad de cada material de acondicionamiento primario y sus especificaciones. En las especificaciones se debe incluir la descripción e identificación (y las dimensiones críticas, con planos, si procede). Adicionalmente, cuando corresponde, se deben detallar los métodos no contemplados en la farmacopea (con su respectiva validación). Para los componentes del embalaje secundarios no funcionales (por ejemplo, aquellos que no proporcionan protección adicional ni sirven para entregar el producto), solo se debe incluir una breve descripción. Se debe proporcionar información adicional para los componentes funcionales del embalaje secundario. La información de idoneidad debe ubicarse en el numeral 3.2.P.2.

3.2.P.8 Estabilidad

3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones sobre estabilidad. Se debe resumir los tipos de estudios realizados, los protocolos empleados y los resultados de los estudios. El resumen debe incluir, por ejemplo, las conclusiones sobre las condiciones de almacenamiento y la vida útil, y, si corresponde, las condiciones de almacenamiento en uso y la vida útil.

(Directrices de referencia de la ICH: Q1A, Q1B, Q3B y Q5C)

El estudio de estabilidad debe incluir:

- i. Nombre, concentración y forma farmacéutica del producto.
- ii. Nombre, ciudad y país del fabricante y del envasador (envase primario).
- iii. Protocolo de estabilidad, realizado en mínimo tres lotes, en los cuales se especificará:
 - Número de lote, tamaño de lote
 - Fecha de elaboración del producto
 - Fecha de inicio y finalización del estudio
 - Condiciones de almacenamiento o conservación del producto terminado
 - Especificaciones de cada parámetro
 - Duración del ensayo

- Parámetros analizados según forma farmacéutica
- Condiciones de temperatura y humedad del ensayo
- Resultados obtenidos
- Discusión y evaluación estadística de los resultados obtenidos si fuera necesario
- Conclusión: periodo de vida útil propuesto
- Firma del responsable técnico.

3.2.P.8.2 Protocolo de estabilidad después de la obtención del registro sanitario
Incluir el programa de estabilidad o compromiso de estabilidad a realizar en la etapa de comercialización del producto terminado, incluyendo el número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y las pruebas analíticas a realizar.
(Directrices de referencia de la ICH: Q1A y Q5C)

Estos resultados deben ser presentados para actualizar la información de estabilidad del producto.

Se requiere la presentación de estudios de estabilidad a largo plazo, exclusivamente realizados con lotes industriales, en las condiciones de almacenamiento y sistema envase-cierre aprobados, en los siguientes casos:

- i. Para confirmar o ampliar el período de validez aprobado en el registro, cuando los resultados de los estudios de estabilidad acelerado y a largo plazo presentados para la inscripción, fueron obtenidos con lotes pilotos.
- ii. Para confirmar o ampliar el período de validez aprobado en el registro, cuando los resultados del estudio de estabilidad a largo plazo presentados para la inscripción, no cubrían dicho período.

3.2.P.8.3 Datos de estabilidad.
Los resultados de los estudios de estabilidad deben presentarse en un formato adecuado (por ejemplo: tabular, gráfico o narrativo). Se debe incluir información sobre los procedimientos analíticos empleados para generar los datos y su validación. La información sobre la caracterización de las impurezas se encuentra en el numeral 3.2.P.5.5.
(Directrices de referencia de la ICH: Q1A, Q1B, Q2(R2) y Q5C)

3.2.A Anexos:

3.2.A.1 Instalaciones y equipo.

Se debe proporcionar un diagrama que ilustre el flujo de fabricación, incluyendo el movimiento de materias primas, personal, residuos e intermediarios dentro y fuera de las áreas de fabricación. Se debe presentar información sobre las áreas o salas adyacentes que puedan ser importantes para mantener la integridad del producto. Se debe incluir información sobre todos los productos en desarrollo o aprobados fabricados o manipulados en las mismas áreas que el producto del solicitante.

Se debe proporcionar una descripción resumida de los equipos en contacto con el producto y su uso (especializado o multiuso). Se debe incluir información sobre la preparación, limpieza, esterilización y almacenamiento de los equipos y materiales especificados, según corresponda.

Se debe incluir información sobre los procedimientos (por ejemplo, limpieza y programación de la producción) y las características de diseño de las instalaciones (por ejemplo, clasificaciones de áreas) para evitar la contaminación o la contaminación cruzada de áreas y equipos donde se realizan operaciones de preparación de bancos de células y fabricación de productos.

3.2.A.2 Evaluación de la seguridad respecto a los agentes adventicios

En esta sección se deberá proporcionar información que evalúe el riesgo con respecto a una posible contaminación con agentes adventicios.

Para agentes adventicios no virales: Se debe proporcionar información detallada sobre la prevención y el control de agentes adventicios no virales (por ejemplo: agentes causantes de la encefalopatía espongiforme transmisible, bacterias, micoplasmas y hongos). Esta información puede incluir, por ejemplo, la certificación o el análisis de materias primas y excipientes, y el control del proceso de producción, según corresponda al material, el proceso y el agente. (Directrices de referencia de la ICH: Q5A, Q5D y Q6B)

Para agentes adventicios virales: En esta sección se debe proporcionar información detallada de los estudios de evaluación de seguridad viral. Estos estudios deben demostrar que los materiales utilizados en la producción se consideran seguros y que los métodos empleados para probar, evaluar y eliminar los posibles riesgos durante la fabricación son adecuados. El solicitante debe revisar las Guías de la ICH 5A, 5D y 6B para obtener más información.

Materiales de origen biológico: Se debe proporcionar información esencial para evaluar la seguridad virológica de materiales de origen animal o humano (por ejemplo: fluidos biológicos, tejidos, órganos, líneas celulares). (Información relacionada en los numerales 3.2.S.2.3 y 3.2.P.4.5). En el caso de las líneas celulares, también se debe proporcionar información sobre la selección, las pruebas y la evaluación de la seguridad para detectar la posible contaminación viral de las

células, así como sobre la calificación viral de los bancos de células. (Información relacionada en el numeral 3.2.S.2.3).

Pruebas en etapas apropiadas de producción: La selección de pruebas virológicas realizadas durante la fabricación (por ejemplo: sustrato celular, masa sin procesar o pruebas de depuración viral) debe justificarse. Se debe incluir el tipo de prueba, su sensibilidad y especificidad (si corresponde), y la frecuencia de las pruebas. Se deben proporcionar los resultados de las pruebas que confirmen, en una etapa adecuada de la fabricación, que el producto está libre de contaminación viral. (Información relacionada en los numerales 3.2.S.2.4 y 3.2.P.3.4).

Pruebas virales de productos a granel sin procesar: De acuerdo con las Guías ICH Q5A y Q6B, se deben incluir los resultados de las pruebas virales de productos a granel sin procesar.

Estudios de depuración viral: De acuerdo con la Guía ICH 5A, se debe proporcionar la justificación y el plan de acción para evaluar la eliminación viral, así como los resultados y la evaluación de los estudios de eliminación viral. Los datos pueden incluir aquellos que demuestren la validez del modelo a escala reducida en comparación con el proceso a escala comercial; la idoneidad de los procedimientos de inactivación o eliminación viral para los equipos y materiales de fabricación; y los pasos de fabricación capaces de eliminar o inactivar los virus. (Información relacionada en los numerales 3.2.S.2.5 y 3.2.P.3.5). (Directrices de referencia de la ICH: Q5A, Q5D y Q6B)

3.2.A.3 Excipientes.

3.2.R Información suplementaria:

- 3.2.R.1 Esquema de la validación del proceso para el producto terminado, cuando aplique. Cuando aún deba completarse la validación, se deberá proporcionar un resumen de los estudios que se pretende realizar.
- 3.2.R.2 Procedimiento relativo a las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET), cuando aplique.
- 3.2.R.3 Protocolo resumido de producción y control de lote para vacunas y hemoderivados, el cual debe resumir las etapas de fabricación y resultados de control de los puntos críticos tanto del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) como del producto terminado. El formato a emplear debe ser el propuesto en la Serie de Reportes Técnicos de la OMS para el producto o el propuesto por alguna autoridad catalogada por la OMS, conforme su proceso de manufactura. En caso de no existir un formato específico, el protocolo debe contemplar la información mínima

descrita en el “Instructivo Externo: Liberación de lotes de productos biológicos de uso humano”, código IE-B.3.2.2-MB-01, o documento que lo sustituya.

3.3. Referencias bibliográficas.

Se debe proporcionar literatura clave a la que se haga referencia, si corresponde.

En esta sección se debe incluir los extractos de las Farmacopeas Oficiales empleadas para los análisis de los ingredientes farmacéuticos activos, estándares y/o producto terminado, en español o inglés, según aplique.

MÓDULO 4: INFORMES DE ESTUDIOS NO CLÍNICOS

4.1. Índice del módulo: Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada en este módulo.

4.2. Informes de estudios no clínicos, conforme las directrices científicas de la OPS/OMS, la Guía ICH “Safety M4S(R2)”, las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos-EMA), o de otras autoridades catalogadas por la OMS.

Los informes de los estudios no clínicos a presentar serán evaluados caso a caso, según el tipo del producto biológico, sus características, experiencia clínica con este tipo de producto, según corresponda. Si una sección o estudio específico del módulo 4 no es aplicable al producto biológico de uso humano, el solicitante del registro sanitario debe justificar como parte del mismo dossier o presentando la justificación científica detallada y bien fundamentada de dicha ausencia emitida por el experto responsable de la evaluación de los estudios no clínicos y/o el titular del producto biológico.

Al realizar el programa del estudio no clínico, debe tenerse en cuenta los siguientes puntos:

- a. Todas las pruebas que requieran la administración reiterada del producto se deben diseñar de modo que tengan en consideración la posible inducción de anticuerpos e interferencia por parte de éstos;
- b. Debe preverse un estudio de la función reproductora, de la toxicidad embrionaria, fetal y perinatal, del potencial mutagénico así como del potencial carcinogénico. Cuando los efectos sean atribuibles a componentes distintos de la sustancia o sustancias activas, el estudio podrá sustituirse por la validación de la eliminación de aquellos.

4.2.1. Farmacología

Estudios farmacodinámicos

Se deben tomar en cuenta los siguientes planteamientos:

- 4.2.1.1. Farmacodinámica primaria, las acciones relacionadas con el uso terapéutico propuesto deben estudiarse y describirse de manera adecuada. Siempre que sea posible se deben realizar ensayos reconocidos y validados, tanto in vivo como in vitro. Deben describirse técnicas experimentales novedosas de manera suficientemente pormenorizada para que puedan reproducirse. Los resultados se deben expresar en términos cuantitativos, utilizando, por ejemplo, curvas dosis-efecto y tiempo-efecto, etc. En la medida de lo posible, se deben establecer comparaciones con los datos correspondientes a una sustancia o sustancias con una acción terapéutica análoga.
 - 4.2.1.2. Farmacodinámica secundaria, el solicitante debe investigar las posibles repercusiones farmacodinámicas no deseadas de la sustancia en las funciones fisiológicas. Tales investigaciones se deben realizar en exposiciones correspondientes a la gama terapéutica prevista y por encima de la misma. Las técnicas experimentales, a no ser que sean las que se utilicen habitualmente, se deben describir de forma tal que permitan su reproducción, debiendo el investigador demostrar su validez. Debe estudiarse todo indicio de modificación de las respuestas derivadas de la administración reiterada de la sustancia.
 - 4.2.1.3. Seguridad farmacológica.
 - 4.2.1.4. Interacciones farmacodinámicas de medicamentos.
- 4.2.2. Estudios farmacocinéticos**
- 4.2.2.1. Métodos analíticos e informes de validación (si los informes separados están disponibles)
 - 4.2.2.2. Absorción
 - 4.2.2.3. Distribución
 - 4.2.2.4. Metabolismo
 - 4.2.2.5. Excreción
 - 4.2.2.6. Interacciones farmacocinéticas de medicamentos (no clínica)
 - 4.2.2.7. Otros estudios farmacocinéticos

Se entiende por farmacocinética el estudio del conjunto de procesos que sufre el IFA y sus metabolitos en el organismo. Comprende el estudio de la absorción, la distribución, el metabolismo (bio- transformación) y la excreción de las sustancias.

El estudio de estas distintas fases se puede llevar a cabo principalmente con métodos físicos, químicos o biológicos, y mediante la observación de la actividad farmacodinámica real de la propia sustancia.

Los datos referentes a la distribución y eliminación son necesarios en todos los casos en que dichos datos resulten indispensables para determinar las dosis administrables a seres humanos.

También pueden realizarse estudios in vitro, con la ventaja de la utilización de material humano para su comparación con material animal (es decir, fijación con proteínas, metabolismo, interacción entre medicamentos).

Es necesario el estudio farmacocinético de todas las sustancias farmacológicamente activas. Cuando se trate de nuevas combinaciones de sustancias conocidas que hayan sido estudiadas, no será necesario exigir las investigaciones farmacocinéticas si las pruebas de toxicidad y la experimentación clínica justifican su omisión.

El programa farmacocinético se debe elaborar de modo que sean posibles la comparación y la extrapolación entre animales y seres humanos.

4.2.3. Estudios de toxicidad

Los estudios de toxicidad deben demostrar la toxicidad potencial del producto y los efectos peligrosos o no deseables que pudieran producirse en seres humanos en las condiciones de uso propuestas, valorándose estos efectos en función de la gravedad del estado patológico.

4.2.3.1. Toxicidad por dosis única

Una prueba de toxicidad por dosis única es un estudio cualitativo y cuantitativo de las reacciones tóxicas que pueden derivarse de una administración única del IFA o IFAs contenidos en el medicamento, en las proporciones y en el estado físico-químico en que están presentes en el producto.

4.2.3.2. Toxicidad por dosis repetidas

Las pruebas de toxicidad por administración continuada tendrán por objeto revelar las alteraciones funcionales y/o anatomo-patológicas subsiguientes a la administración repetida del IFA o de la combinación de IFAs en cuestión y establecer de qué modo se relacionan dichas alteraciones con la posología. Generalmente es aconsejable realizar dos pruebas: una a corto plazo, durante dos a cuatro semanas, y la otra a largo plazo. La duración de la segunda prueba dependerá de las condiciones de la utilización clínica. Su objeto es describir los posibles efectos nocivos, a los que deberá prestarse atención en los estudios clínicos.

4.2.3.3. Genotoxicidad

4.2.3.3.1. In vitro

4.2.3.3.2. In vivo (incluyendo evaluaciones toxicocinéticas de apoyo)

El objeto del estudio del potencial mutagénico y clastogénico es revelar las alteraciones que puede causar una sustancia en el material genético de las personas y las células. Las sustancias mutagénicas pueden representar un riesgo para la salud, ya que la exposición a un mutágeno supone el riesgo de inducir una mutación germinal, con la posibilidad de trastornos hereditarios, y el riesgo de mutaciones somáticas, que incluso pueden ser causa de cáncer. Este estudio debe ser presentado por cualquier sustancia nueva.

4.2.3.4. Carcinogénesis (incluyendo evaluaciones toxicocinéticas de apoyo)

4.2.3.4.1. Estudios a largo plazo (en orden por especie; incluidos los estudios de búsqueda de rango que no pueden incluirse adecuadamente bajo toxicidad de dosis repetidas o farmacocinética)

4.2.3.4.2. Estudios a corto o mediano plazo (incluidos los estudios de búsqueda de rango que no pueden incluirse adecuadamente bajo toxicidad de dosis repetidas o farmacocinética)

4.2.3.4.3. Otros estudios

4.2.3.5. Toxicidad en la reproducción y el desarrollo

4.2.3.5.1. Fertilidad y desarrollo embrionario temprano

4.2.3.5.2. Desarrollo embriofetal

4.2.3.5.3. Desarrollo prenatal y posnatal, incluida la función materna.

4.2.3.5.4. Estudios en los que se dosifica y/o evalúa a la descendencia (animales juveniles).

La investigación acerca de posibles alteraciones de la función reproductora masculina o femenina, así como los efectos nocivos para los descendientes, debe realizarse mediante las pruebas pertinentes. En ellas se incluyen los estudios sobre la repercusión en la función reproductora masculina y femenina, sobre los efectos tóxicos y teratógenos en todas las fases de desarrollo desde la concepción a la madurez sexual, así como los efectos latentes, cuando el producto biológico de uso humano investigado ha sido administrado a la mujer durante el embarazo.

Debe justificarse de manera adecuada la omisión de tales pruebas. En función de la utilización indicada del producto biológico de uso humano, podrá justificarse la realización de estudios suplementarios acerca del

desarrollo de la descendencia cuando se administra el producto biológico de uso humano.

Los estudios de toxicidad embrionaria y fetal se realizan normalmente con dos especies de mamíferos, una de las cuales no debe ser un roedor. Los estudios perinatales y posnatales se deben llevar a cabo con al menos una especie. Si se sabe que el metabolismo de un producto biológico de uso humano en determinada especie es similar al del hombre, es deseable incluir esa especie. También es deseable que una de las especies sea la misma que la de los estudios de toxicidad por administración continuada. La concepción del estudio se debe determinar teniendo en cuenta el estado de los conocimientos científicos en el momento de presentarse la solicitud.

4.2.3.6. Tolerancia local

El objetivo de los estudios de tolerancia local es determinar si los productos biológicos de uso humano (tanto los IFAs como los excipientes) se toleran en los lugares del cuerpo que pueden entrar en contacto con el producto biológico de uso humano como consecuencia de su administración durante el uso clínico. El procedimiento de prueba debe ser tal que todo efecto mecánico de la administración, o las acciones puramente fisicoquímicas del producto, puedan distinguirse de los efectos toxicológicos o farmacodinámicos.

Deben realizarse las pruebas sobre tolerancia local con el preparado que se está desarrollando para su uso humano, utilizando el vehículo y/o los excipientes en el tratamiento del grupo o grupos de control. Si es preciso, se deben incluir controles y sustancias de referencia positivos.

La concepción de las pruebas de tolerancia local (elección de la especie, duración, frecuencia y vía de administración, dosificación) dependerá del problema que deba investigarse y las condiciones propuestas de administración en la utilización clínica. Debe realizarse la reversibilidad de las lesiones locales cuando resulte pertinente. Los estudios en animales podrán sustituirse por pruebas validadas in vitro, siempre que los resultados de las pruebas sean de calidad y utilidad análogas para los fines de la evaluación de la seguridad.

4.2.3.7. Otros estudios de toxicidad (cuando aplique)

- 4.2.3.7.1. Antigenicidad
- 4.2.3.7.2. Inmunotoxicidad
- 4.2.3.7.3. Estudios mecanicistas (si no se incluyen en otra parte)
- 4.2.3.7.4. Dependencia
- 4.2.3.7.5. Metabolitos

4.2.3.7.6. Impurezas

4.2.3.7.7. Otros

4.3. Referencias bibliográficas.

MÓDULO 5: INFORMES DE ESTUDIOS CLÍNICOS

5.1. Índice del módulo: Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada en este módulo.

5.2. Listado en forma de tabla de todos los estudios clínicos.

5.3. Informe de estudios clínicos, conforme las directrices de la OPS/OMS, la Guía ICH "Efficacy – M4E(R2)", las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), o de otras autoridades catalogadas por la OMS.

Los estudios clínicos a presentar serán evaluados caso a caso según el tipo de producto biológico de uso humano y sus características, y la experiencia clínica con este tipo de producto, según corresponda. Si una sección o estudio específico del módulo 5 no es aplicable al producto biológico de uso humano, el solicitante del registro sanitario debe justificar como parte del mismo dossier o presentando la justificación científica detallada y bien fundamentada de dicha ausencia emitida por el experto responsable de la evaluación de los estudios clínicos y/o el titular del producto biológico.

Los datos sobre cada ensayo clínico deben estar suficientemente detallados para permitir un juicio objetivo, y contendrán, en particular:

- a. El protocolo, incluyendo la justificación, los objetivos, el diseño estadístico y la metodología del ensayo, con las condiciones en las que se efectúa y gestiona, así como los pormenores del producto biológico de uso humano objeto de estudio que se emplee;
- b. El (los) certificado(s) de auditoría, cuando se disponga de él (ellos);
- c. La lista de investigadores; cada investigador deberá indicar su nombre, domicilio, cargo, titulación y obligaciones clínicas, hacer constar dónde se llevó a cabo el ensayo y reunir la información relativa a cada uno de los pacientes, incluyendo los impresos de recogida de datos de cada sujeto;
- d. El informe final, firmado por el investigador y para ensayos multicéntricos por todos los investigadores o por el investigador responsable de la coordinación.

El investigador debe indicar en las conclusiones del estudio la seguridad del producto en las condiciones normales de utilización, su tolerancia y su eficacia, aportando todas las

precisiones que resulten útiles sobre las indicaciones y contraindicaciones, la posología y la duración media del tratamiento, así como, en caso necesario, las precauciones particulares de uso y los signos clínicos de sobre dosificación. Cuando informe sobre los resultados de un estudio multicéntrico, el investigador principal debe expresar, en sus conclusiones, su opinión sobre la seguridad y eficacia del producto biológico de uso humano que es objeto del estudio en nombre de todos los centros.

Se deben resumir las observaciones clínicas de cada ensayo, indicando:

- a. El número de los sujetos tratados, distribuidos por sexo;
- b. La selección y la distribución por edad de los grupos de pacientes que son objeto de investigación y las pruebas comparativas;
- c. El número de pacientes que hayan sido retirados prematuramente de los ensayos, así como los motivos para ello;
- d. En caso de que se hayan llevado a cabo ensayos controlados según lo dispuesto anteriormente, si el grupo control:
 - i. No ha sido sometido a tratamiento;
 - ii. Ha recibido un placebo;
 - iii. Ha recibido otro medicamento de efecto conocido; y,
 - iv. Ha recibido un tratamiento no medicamentoso.
- e. La frecuencia de las reacciones adversas observadas;
- f. Todas las precisiones sobre los pacientes que presenten una especial sensibilidad (ancianos, niños, mujeres embarazadas o en período de menstruación) o cuyo estado fisiológico o patológico exija una especial consideración.
- g. Parámetros o criterios para evaluar la eficacia, así como los resultados referentes a estos parámetros.
- h. Una evaluación estadística de los resultados, en la medida en que se requiera por el diseño de los ensayos y las variables implicadas.

Adicionalmente, el investigador debe en todo caso señalar sus observaciones sobre:

- a. Todo indicio de habituación, adicción o dificultad en pacientes que dejan de tomar el medicamento.
- b. Las interacciones observadas con otros medicamentos que se administren simultáneamente.
- c. Los criterios con arreglo a los cuales se excluyó a determinados pacientes de los ensayos.
- d. Toda muerte que se haya producido durante el ensayo o durante el período de seguimiento.

Los datos relativos a una nueva combinación de sustancias medicamentosas deben ser idénticos a los que se exigen en el caso de medicamentos nuevos, y deben justificar la seguridad y la eficacia de la combinación.

Si el producto biológico de uso humano está destinado a ser administrado de forma prolongada, habrá que suministrar datos sobre toda modificación de la acción farmacológica tras una administración reiterada, así como sobre la determinación de una dosificación a largo plazo.

5.3.1. Informes de estudios biofarmacéuticos

El propósito de esta sección es presentar un análisis crítico de cualquier asunto importante relacionado con la biodisponibilidad que pueda afectar la eficacia y/o seguridad de la(s) formulación(es) comercializadas (por ejemplo: Vía de administración / proporcionalidad de la concentración, diferencias entre formulación comercializada y la(s) formulación(es) utilizada(s) en ensayos clínicos).

5.3.2. Informes de estudios pertinentes a la farmacocinética con biomateriales humanos

5.3.2.1. Informes de estudios de unión a proteínas plasmáticas

5.3.2.2. Informes de metabolismo hepático y estudios de interacción farmacológica

5.3.2.3. Informes de estudios que utilizan otros biomateriales humanos

5.3.3. Informes de estudios de farmacocinética humana (PK)

5.3.3.1. Informes farmacocinéticos de sujetos sanos e informes de tolerabilidad inicial

5.3.3.2. Farmacocinética del paciente e informes de estudios iniciales de tolerabilidad

5.3.3.3. Informes de estudios farmacocinéticos del factor intrínseco

5.3.3.4. Informes de estudio farmacocinético del factor extrínseco

5.3.3.5. Informes de estudio farmacocinético poblacional

Deben incluir los resultados de estudios comparados en personas sanas, pacientes y poblaciones especiales; relacionada con factores intrínsecos (edad, sexo, raza, fallo renal o hepático) y extrínsecos (fumadores, medicamentos concomitantes, dieta); datos de absorción; distribución (unión a proteínas plasmáticas); metabolismo (ruta metabólica específica, efecto de posible polimorfismo genético y formación de metabolitos activos e inactivos); excreción; interacciones del fármaco con otros productos o sustancias con relevancia clínica.

Este tipo de estudios suelen tener objetivos no terapéuticos y puede ser llevado a cabo en voluntarios sanos. Los fármacos con una potencial toxicidad importante, por ejemplo, fármacos citotóxicos, se estudian en los pacientes. Los estudios

pueden ser abiertos, de línea de base controlada o pueden utilizar la randomización al azar y doble ciego, para mejorar la validez de las observaciones.

5.3.4. Informes de estudios de farmacodinámica humana (PD)

5.3.4.1. Informes de estudios farmacodinámicos y PK/PD de sujetos sanos

5.3.4.2. Informes de estudios farmacodinámicos y PK/PD del paciente

- i. Debe demostrarse la acción farmacodinámica correlacionada con la eficacia, incluyendo:
 - La relación dosis-respuesta y su curso temporal,
 - La justificación de la posología y las condiciones de administración,
 - Cuando sea posible, el modo de acción.

Se debe describir la acción farmacodinámica no relacionada con la eficacia. La demostración de efectos farmacodinámicos en seres humanos no bastará por sí misma para establecer conclusiones en cuanto a un posible efecto terapéutico.

- ii. Cuando el producto biológico de uso humano vaya a administrarse, de forma habitual, simultáneamente con otros medicamentos, deberán proporcionarse datos sobre las pruebas de administración conjunta realizadas para demostrar posibles modificaciones de la acción farmacológica. Se debe investigar las interacciones farmacodinámicas entre las sustancias activas y otros medicamentos o sustancias.

5.3.5. Informes de estudios sobre eficacia y seguridad

5.3.5.1. Informes de estudios clínicos controlados relativos a la indicación declarada

En general, los ensayos clínicos se deben efectuar en forma de ensayos clínicos controlados siempre que sea posible, aleatorizados y, según convenga, en comparación con un placebo y un medicamento conocido, cuyo valor terapéutico esté bien establecido; cualquier otro diseño debe justificarse. El tratamiento asignado al grupo control variará según los casos y dependerá también de consideraciones éticas y del ámbito terapéutico. En este sentido, en ocasiones puede resultar más conveniente comparar la eficacia de un nuevo medicamento con el efecto de un medicamento conocido, cuyo valor terapéutico esté bien establecido, y no con el efecto de un placebo.

En la medida de lo posible, y muy especialmente en ensayos en los que el efecto del producto no pueda medirse objetivamente, se deben tomar medidas para evitar un sesgo, incluyendo métodos de aleatorización y métodos ciegos (de doble ciego).

El protocolo del ensayo debe incluir una descripción pormenorizada de los métodos estadísticos a los que se recurra, del número de pacientes y las razones por las que se incluyen (con el cálculo del valor estadístico del ensayo), el nivel de significación que se use y una descripción de la unidad estadística. Deben documentarse las medidas que se adopten para evitar el sesgo, en particular los métodos de aleatorización. La inclusión de un gran número de pacientes a lo largo de un ensayo no debe considerarse en ningún caso el sustituto válido de un ensayo controlado bien ejecutado.

Los datos sobre seguridad deben realizarse prestando especial atención a hechos que den como resultado la alteración de la dosis o la necesidad de medicación concomitante, hechos nocivos graves, hechos que provoquen la retirada y fallecimientos. Deben determinarse todos los pacientes o grupos que corren mayor riesgo y se debe identificar a los pacientes potencialmente vulnerables que puedan resultar poco numerosos, por ejemplo: niños, embarazadas, personas de edad avanzada delicadas, personas con fuertes anomalías de metabolismo o excreción, etc. Se debe describir la repercusión de la evaluación de la seguridad para los posibles empleos del producto biológico de uso humano.

- 5.3.5.2. Informes de estudios clínicos no controlados.
- 5.3.5.3. Informes de análisis de datos obtenidos en diversos estudios.
- 5.3.5.4. Otros informes de estudios clínicos.

- 5.3.6. Informes de experiencia posterior a la comercialización, cuando aplique.
Si el producto biológico ya está autorizado en terceros países, debe proporcionarse información sobre reacciones adversas al medicamento en cuestión y a medicamentos que contengan los mismos ingredientes farmacéuticos activos.

- 5.3.7. Plan de gestión de riesgos, que incluya especificaciones de seguridad del producto, plan de farmacovigilancia y plan de minimización de riesgos, de conformidad con la Guía ICH E2E o documento que lo sustituya. Si el producto biológico de uso humano es importado, el plan de gestión de riesgos debe estar aprobado por la autoridad reguladora del país de origen y/o país donde se comercializa el producto. Si el producto es de producción nacional el solicitante del registro sanitario presentará el Plan de gestión de riesgos previamente revisado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV).

- 5.3.8. Informe periódico de seguridad de acuerdo a la "Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para el Funcionamiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia

(SNFV)", o el instrumento que la sustituya, y de conformidad con la ICH E2C(R2), cuando aplique.

5.4. Literatura de referencia.

Los documentos técnicos del producto biológico de uso humano deben estar firmados electrónicamente por cada uno de los responsables de la evaluación del producto, según su interacción. En el caso que los documentos técnicos se encuentren firmados de forma manuscrita o firma a mano, el solicitante o titular del registro sanitario debe presentar un oficio (con el formato de índice de contenido firmado electrónicamente por el responsable técnico en el Ecuador), en el cual se detallen todos los documentos presentados en la solicitud. La firma electrónica debe permitir validar su autenticidad, conforme lo dispuesto en el Art. 15 de la Ley de Comercio Electrónico, firmas electrónicas y mensajes de datos, o documento que la reforme o sustituya.

Los estudios no clínicos y estudios clínicos contemplados en los Módulos 4 y 5 son aplicables para todos los productos biológicos de uso humano, excepto para los productos alérgenos de origen biológico que deben cumplir con lo establecido en el Capítulo VI, los productos biosimilares mismos que deben cumplir con lo establecido en el Capítulo IX y los medicamentos de terapia avanzada que deben cumplir con lo descrito en el Capítulo X de la Resolución ARCSA-DE-2024-049-DASP.

4.2.2. Requisitos para la inscripción del registro sanitario de productos biológicos de uso humano por el proceso de homologación

Para obtener el registro sanitario de un producto biológico de uso humano por el proceso de homologación, el solicitante del registro sanitario debe presentar una solicitud individual a la ARCSA o quien ejerza sus competencias, por cada forma farmacéutica, por cada concentración del ingrediente farmacéutico activo y por cada dosis del producto terminado (se exceptúa un registro sanitario diferente por cada dosis del producto cuando todas las presentaciones comerciales del producto biológico se detallan en un mismo CPF), a través del formulario de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) del Portal Web ECUAPASS o de la plataforma informática que la ARCSA determine.

Al formulario de solicitud se adjuntará el mismo dossier del producto biológico (organizado conforme lo establecido en el Documento Técnico Común de la ICH) que fue presentado y aprobado por la autoridad catalogada por la OMS con la cual se homologará el registro sanitario o documento equivalente, o el mismo dossier del producto biológico aprobado por el Programa de Precalificación de Medicamentos de la OMS, en sus versiones vigentes y cuyas diferencias deben estar justificadas en la declaración juramentada de uniformidad. Sin embargo, serán

objeto de evaluación por parte de la ARCSA, o quien ejerza sus competencias, para la obtención del registro sanitario por el proceso de homologación los siguientes requisitos:

1. Constitución de la compañía en el Ecuador. Cuando la razón social es una persona jurídica: Número de RUC, el nombramiento vigente del representante legal o poder inscrito en el Registro Mercantil, el cual será verificado en la base de datos de la instancia administrativa competente. Cuando la razón social es una persona natural: Número de RUC y número de cédula de identidad.
2. Autorización vigente del titular del producto para solicitar el registro sanitario en el país, debidamente suscrita y apostillada o consularizada, conforme la normativa del país de origen del titular del producto. El titular del producto solo podrá emitir la autorización a un único solicitante en el país, considerando lo establecido en la **Nota 13** del presente instructivo.
3. Número de permiso de funcionamiento vigente del establecimiento farmacéutico del solicitante del registro sanitario, el cual será verificado internamente por la ARCSA.
4. Certificado de registro sanitario o su equivalente, o Certificado de Producto Farmacéutico (CPF), los cuales deben estar vigentes y ser emitidos por una autoridad catalogada por la OMS, siempre y cuando el producto haya sido registrado como un producto biológico en el país con el cual se homologa (cumpliendo con la definición de la categoría del producto biológico de uso humano a registrar, conforme la Resolución ARCSA-DE-2024-049-DASP) y se comercialice en el país de dicha autoridad. De tratarse de un producto biológico aprobado en el Programa de Precalificación de Medicamentos (PQP), se debe presentar el registro sanitario o documento equivalente emitido por la autoridad competente del país de origen del producto.

La Autoridad Sanitaria Nacional o su delegado podrá establecer excepciones debidamente motivadas para aquellos productos que no hayan sido registrados como productos biológicos en el país con el cual se homologa. El CPF debe cumplir con las consideraciones descritas en la **Nota 16** del presente instructivo.

5. Declaración juramentada de uniformidad del producto, apostillada o consularizada, emitida por el fabricante y/o titular del producto, en la que se declare que todos los aspectos de calidad y seguridad del producto biológico, son esencialmente los mismos a los aprobados por una autoridad catalogada por la OMS o por el PQP de la OMS. Cualquier diferencia debe ser justificada en la carta de declaración de uniformidad del producto y adicionar en el dossier la información que soporte dicha diferencia. Diferencias tales como: presentaciones comerciales o nombres comerciales distintos entre el país homologable y aquellas que comercializará en el Ecuador, entre otras diferencias.

NOTA 27: La Agencia evaluará el impacto de las posibles diferencias justificadas por el fabricante o titular del registro sanitario, conforme el principio de “Uniformidad” el cual se define en el Anexo 10 de la Serie de Informes Técnicos No. 1033 del Comité de expertos sobre especificaciones para preparaciones farmacéuticas, Reporte Nro. 55 de la OMS del 2021: *“significa que dos productos tienen características esenciales idénticas (es decir, el producto que se envía a la autoridad responsable y el producto aprobado por la autoridad reguladora de referencia deben en esencia ser el mismo). Se deben considerar todos los aspectos relevantes de los medicamentos, dispositivos médicos y diagnósticos in vitro, incluidos los relacionados con la calidad del producto y sus componentes, para confirmar que el producto sea el mismo o suficientemente similar (por ejemplo, la misma composición cualitativa y cuantitativa, la misma concentración, la misma forma farmacéutica, mismo uso previsto, mismo proceso de fabricación, mismos proveedores de principios activos farmacéuticos o misma calidad de todos los excipientes). Además, los resultados de los estudios de apoyo sobre seguridad, eficacia y calidad, indicaciones y condiciones de uso deben ser los mismos.”*

6. Informe público de evaluación del dossier del producto biológico, realizado por la autoridad catalogada por la OMS o por la Organización Mundial de la Salud (para el caso de productos precalificados por la OMS).
7. Modelos de etiquetas para cada presentación comercial de los envases primario y secundario con los que se comercializará el producto en el país, las mismas que deben estar redactadas en idioma castellano y en caracteres claramente legibles e indelebles, y contener la información descrita en el **apartado 4.2.1** del presente instructivo, en el **numeral 1.4.2** del Módulo 3 del CTD. Los modelos de las etiquetas deben adjuntarse en formato PDF, no deben ser copias, imágenes o escaneos.
8. El prospecto dirigido al usuario debe estar redactado en idioma castellano, con caracteres claramente legibles e indelebles, y debe contener la información descrita en el **apartado 4.2.1** del presente instructivo, en el **numeral 1.4.3** del Módulo 3 del CTD. El prospecto debe adjuntarse en formato PDF, no debe ser copia, imagen o escaneo.
9. Estudios de estabilidad natural a tiempo real y estudios de estabilidad acelerada para el ingrediente farmacéutico activo y producto terminado, en conformidad con lo establecido en las directrices científicas de la OPS/OMS, las Guías ICH, las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), o de otras autoridades catalogadas por la OMS.

NOTA 28: Para los productos biológicos que se conserven a temperatura ambiente y provengan de países cuyos estudios de estabilidad no se hayan realizado bajo condiciones climáticas correspondientes a la Zona IV (según clasificación de ICH para estudios de estabilidad), la vida útil del producto biológico será definida por la ARCSA. En caso que el solicitante o el titular de registro sanitario desee proponer una vida útil mayor a la establecida por la ARCSA, deberá presentar los estudios de estabilidad complementarios que respalden el tiempo de vida útil propuesto, así como las condiciones de almacenamiento aplicables al territorio ecuatoriano.

10. Resumen de las Características del Producto (RCP) o ficha técnica farmacológica, conforme lo descrito en el **apartado 4.2.1** del presente instructivo, en el **numeral 1.4.1** del Módulo 3 del CTD.
11. Plan de gestión de riesgos, que incluya especificaciones de seguridad del producto, plan de farmacovigilancia y plan de minimización de riesgos, de conformidad con las Guías ICH E2E.
12. Código del registro del certificado de BPM vigente del laboratorio farmacéutico extranjero. El o los códigos de BPM que se obtengan en la herramienta informática de Buenas Prácticas de la ARCSA deben detallarse en la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) en el campo de "Código de referencia", conforme lo descrito en el "*Instructivo Externo: Registro del Certificado de BPM extranjero, y obtención de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos extranjeros por parte de la ARCSA*", código IE-B.3.2.3-LF-02. Los códigos antes mencionados serán verificados internamente por la ARCSA.

Si son varios laboratorios fabricantes los que intervienen en el proceso de producción del producto biológico, tales como: fabricante(s) del (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s), fabricante(s) del producto terminado, fabricante(s) del disolvente (siempre y cuando el producto biológico deba reconstituirse y el disolvente se incluya en la presentación comercial del producto), laboratorio(s) acondicionador(es) del producto terminado; debe indicarse el código de cada uno de ellos.

NOTA 29: Los documentos legales emitidos por autoridades extranjeras deben estar debidamente apostillados o consularizados según corresponda, a excepción de aquellos casos en los cuales la información contenida en el documento legal puede verificarse a través del portal web oficial de la autoridad emisora, con las siguientes particularidades:

- a. Si el documento legal se encuentra firmado de forma manual por la autoridad emisora, el representante legal o el responsable técnico del regulado en el país debe presentar un oficio firmado electrónicamente en el cual indique el link del portal web a través del cual se podrá visualizar la información contemplada en el documento. La firma electrónica debe permitir validar su autenticidad, conforme lo dispuesto en el Art. 15 de la Ley de Comercio Electrónico, firmas electrónicas y mensajes de datos, o documento que la reforme o sustituya.
- b. Si el documento legal se encuentra firmado electrónicamente por la autoridad emisora, la firma debe permitir validar su autenticidad (conforme lo dispuesto en el Art. 15 de la Ley de Comercio Electrónico, firmas electrónicas y mensajes de datos, o documento que la reforme o sustituya), y el regulado debe indicar el link del portal web a través del cual se podrá visualizar la información contemplada en el documento.

La información que se verifique en línea debe estar vigente, debe poderse traducir al español o inglés y debe estar conforme la información contemplada en el documento. En el caso de que la información de la página web oficial de la autoridad emisora no pueda traducirse, no especifique vigencia o presente inconsistencias, el documento legal debe apostillarse o consularizarse, según corresponda.

NOTA 30: Los documentos técnicos y los documentos legales deben presentarse en idioma castellano o inglés. En el caso de que la documentación del producto importado esté en idioma diferente al castellano o inglés, la traducción debe ser realizada por un traductor titulado y/o por centros autorizados para el efecto (se debe presentar la evidencia que el traductor o el centro empleado es oficial o se encuentra autorizado para el efecto por la autoridad competente del país) y debe mantener consistencia con el documento original. No se aceptarán documentos con errores en sus traducciones.

4.2.3. Requisitos para la reinscripción del registro sanitario de productos biológicos de uso humano

El registro sanitario concedido podrá ser reinscrito previa solicitud suscrita por el titular del registro sanitario, a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) del Portal Web ECUAPASS o de la plataforma informática que la ARCSA determine. La solicitud de reinscripción debe ser ingresada con al menos noventa (90) días término de anticipación a la fecha de su vencimiento.

4.2.3.1. Si el producto biológico durante su periodo de vigencia no hubiere sufrido cambios o modificaciones en su uso previsto, calidad, seguridad y eficacia, no hubiere sido objeto de alertas sanitarias (nacionales o internacionales) o suspensión por parte de la autoridad sanitaria nacional y el titular del registro sanitario presenta la solicitud de reinscripción con al menos noventa (90) días término de anticipación a la fecha de vencimiento, la solicitud de reinscripción será automática, debiendo adjuntar únicamente los siguientes requisitos:

- a. Declaración juramentada aseverando que el producto a reinscribir no ha sufrido cambios o modificaciones no aprobados previamente por la ARCSA en su uso previsto, calidad, seguridad y eficacia, y que no ha sido objeto de alertas sanitarias o suspensión por parte de la autoridad sanitaria o autoridad competente, firmada por el representante legal o su delegado, considerando:
 - a. Si está suscrito con firma electrónica, debe adjuntarse a la solicitud en formato PDF y la firma debe permitir validar su autenticidad, conforme lo dispuesto en el Art. 15 de la Ley de Comercio Electrónico, firmas electrónicas y mensajes de datos, o documento que la reforme o sustituya;
 - b. Si está suscrito con firma física, debe estar legalizado ante notario público y debe presentarse en las instalaciones de Planta Central o de las Coordinaciones Zonales de la ARCSA.
- b. Registro sanitario homologable o documento equivalente vigente, únicamente cuando el registro sanitario haya sido obtenido por el proceso de homologación. El registro sanitario homologable o documento equivalente, debe estar apostillado o consularizado, salvo las excepciones descritas en la **Nota 29** del presente instructivo, o que el mismo sea un certificado electrónico y cumpla con lo dispuesto en el numeral **2.23** de la sección 2. "**Consideraciones Generales**" del presente instructivo.

4.2.3.2. Si el producto biológico durante su periodo de vigencia hubiere sufrido cambios o modificaciones no aprobados previamente por la ARCSA en su uso previsto, calidad, seguridad y/o eficacia, hubiere sido objeto de alertas sanitarias (nacionales o internacionales) o suspensión por parte de la autoridad sanitaria nacional, o si el titular del registro sanitario ingresa la solicitud de reinscripción en un menor tiempo del

establecido (es decir entre el día 89 al día 0, previo a su caducidad), la reinscripción no se realizará automáticamente, debiendo presentar los siguientes requisitos, según corresponda:

- a. Registro sanitario o su equivalente del producto biológico de uso humano, o Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) vigente según el modelo de la OMS, emitidos por la autoridad sanitaria competente del (de los) país(es) del (de los) fabricante(s) del producto terminado o por la autoridad sanitaria competente del país en el cual se registró y se comercializa el producto biológico, debidamente apostillado o consularizado salvo las excepciones descritas en la **Nota 29** del presente instructivo, o que el mismo sea un certificado electrónico y cumpla con lo dispuesto en el numeral **2.23** de la sección 2. "**Consideraciones Generales**" del presente instructivo. El CPF debe cumplir con las consideraciones descritas en la **Nota 16** del presente instructivo. Este requisito aplica únicamente para productos biológicos importados.
- b. Código del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigente del laboratorio farmacéutico nacional (para productos de fabricación nacional) o Código del registro del certificado de BPM vigente del laboratorio farmacéutico extranjero (para productos de fabricación extranjera), de conformidad con lo conforme lo descrito en el "*Instructivo Externo: Registro del Certificado de BPM extranjero, y obtención de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos extranjeros por parte de la ARCSA*", código IE-B.3.2.3-LF-02, o documento que lo sustituya. Los códigos antes mencionados serán verificados internamente por la ARCSA.
- c. Certificados de análisis actualizados del (de los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s), del producto terminado y de los estándares empleados en la fabricación del producto biológico.
- d. Declaración juramentada donde se indique que a la fecha de la solicitud de reinscripción el producto biológico no tiene ninguna objeción por parte de la autoridad sanitaria nacional, firmada por el representante legal o su delegado, tomando en consideración lo dispuesto en el numeral **2.25** de la sección 2. "**Consideraciones Generales**" del presente instructivo. Este requisito aplica únicamente en los casos en los cuales el producto biológico hubiese sido objeto de una alerta sanitaria nacional o internacional, o de una suspensión por parte de la autoridad sanitaria nacional.
- e. Los requisitos técnicos y/o legales que respalden la modificación realizada, conforme el **apartado 4.2.4.** del presente instructivo. Este requisito aplica únicamente cuando el producto biológico ha tenido modificaciones no aprobadas previamente por la ARCSA en su uso previsto, calidad, seguridad y/o eficacia.

4.2.4. Requisitos para la modificación del registro sanitario de productos biológicos de uso humano

Los requisitos técnicos y/o legales a presentar para la modificación del registro sanitario de vacunas se detallan en el Anexo 1 del presente instructivo; mientras que los requisitos técnicos y/o legales para la modificación del registro sanitario de hemoderivados, productos biotecnológicos y biosimilares, productos alérgenos de origen biológico, sueros inmunes y medicamentos de terapia avanzada de fabricación industrial se detallan en el Anexo 2 del presente instructivo. Se debe tomar en cuenta aquellas modificaciones que requieren un nuevo registro sanitario y aquellas modificaciones que no requieren un nuevo registro sanitario, que se mencionan a continuación:

4.2.4.1. Casos en los que se requiere tramitar un nuevo registro sanitario:

- a. Cambio de material de partida de origen biológico.
- b. Cambio de forma farmacéutica.
- c. Cambio de concentración del o los ingredientes farmacéuticos activos.
- d. Cambio del tipo de inscripción, de homologación a inscripción general, o viceversa.
- e. Cambio de la autoridad catalogada por la OMS con la cual se homologa el registro sanitario.
- f. Cambio significativo en la fórmula de composición que genere un impacto adverso sustancial en la calidad, seguridad o eficacia del producto, lo cual será evaluado caso a caso empleando las guías de autoridades catalogadas por la OMS.
- g. Cambio o inclusión de una nueva indicación terapéutica en el producto biosimilar, la cual todavía no ha sido aprobada para el producto biológico de referencia por la autoridad competente del país de origen del producto y/o del país donde se comercializa.
- h. Modificación o actualización de cepas en vacunas, u otras variaciones que afecten la calidad, seguridad y eficacia de la vacuna, excepto en el caso de vacunas de influenza estacional y vacunas contra el COVID-19.

NOTA 31: Cuando se conceda un nuevo registro sanitario por alguno de los cambios antes mencionados, se anulará el registro sanitario anterior dentro del término de noventa (90) días, contados a partir de la emisión del nuevo registro sanitario; a excepción de aquellos casos en los cuales se haya autorizado un agotamiento de existencias, la anulación se realizará culminado el plazo autorizado para dicho agotamiento.

4.2.4.2. Casos en los que no se requiere tramitar un nuevo registro sanitario:

- a. Cambio en la naturaleza del material de envase.
- b. Cambio del nombre del producto.
- c. Cambio del nombre o razón social del fabricante, del titular del producto, del solicitante/titular del registro sanitario, del acondicionador y/o del distribuidor.
- d. Cambio del titular del producto, del solicitante/titular del registro sanitario, o del laboratorio fabricante.
- e. Cambio de dirección, ciudad o país del fabricante del ingrediente farmacéutico activo, del producto terminado y/o del proveedor del ingrediente farmacéutico activo.
- f. Cambio de dirección, ciudad o país del solicitante/titular del registro sanitario, del titular del producto, del acondicionador y/o del distribuidor.
- g. Cambio del acondicionador y/o distribuidor.
- h. Inclusión o eliminación de laboratorio fabricante (sitio de fabricación), acondicionador y/o distribuidor.
- i. Cambio, aumento o disminución de las presentaciones comerciales.
- j. Variaciones en el periodo de vida útil del producto biológico.
- k. Cambio en las metodologías empleadas en el control de calidad, o en las especificaciones de las mismas.
- l. Cambio o inclusión de una nueva indicación terapéutica, a excepción del producto biosimilar que quiera modificar o incluir una nueva indicación terapéutica que todavía no ha sido aprobada para el producto biológico de referencia por la autoridad competente del país de origen del producto y/o del país donde se comercializa, para lo cual se requerirá un nuevo registro sanitario.
- m. Cambio, inclusión o eliminación de una contraindicación.
- n. Modificación del Protocolo Resumido de Producción y Control.
- o. Actualización de cepas en vacunas de influenza estacional y vacunas contra el COVID-19, tomando como referencia las actualizaciones que realiza la Organización Mundial de Salud (OMS).
- p. Otras modificaciones en el producto biológico o en la información contemplada en el dossier del producto, que no consten en el numeral **4.2.4.1.** del presente instructivo.

4.2.5. Requisitos para la cancelación voluntaria del registro sanitario de productos biológicos de uso humano

El titular del registro sanitario de productos biológicos podrá solicitar de forma voluntaria la cancelación de sus registros sanitarios presentando los siguientes requisitos en formato PDF:

1. Solicitud de cancelación voluntaria del registro sanitario. La solicitud de cancelación debe indicar el o los números del registro sanitario de los productos biológicos que van a ser cancelados y el motivo de la cancelación voluntaria. La solicitud de cancelación podrá tener el siguiente modelo:

“

Ciudad, dd/mm/aa

(NOMBRE DEL COORDINADOR(A))

Coordinador(a) General Técnico(a) de Certificaciones

AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA – ARCSA,

DOCTOR LEOPOLDO IZQUIETA PÉREZ.

Su despacho.

De mi consideración

YO (NOMBRE DEL REPRESENTANTE LEGAL DEL TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO), con cédula de ciudadanía Nro. (INDICAR NRO. DE CÉDULA DE CIUDADANÍA), en calidad de Representante Legal del establecimiento (INDICAR NOMBRE DEL ESTABLECIMIENTO), con RUC (INDICAR NRO. DE RUC) y número de establecimiento (INDICAR NRO. DE ESTABLECIMIENTO); mediante el presente solicito la cancelación voluntaria del (de los) siguiente(s) registro(s) sanitario(s), conforme el siguiente detalle:

Número de registro sanitario	Nombre comercial del producto

La solicitud de cancelación se realiza en virtud de (DETALLE EL MOTIVO DE LA SOLICITUD DE CANCELACIÓN VOLUNTARIA).

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

(Nombre y Apellido del Representante Legal)

E-mail: (DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO DEL REPRESENTANTE LEGAL).

Telf. Of.: (NÚMERO DEL TELÉFONO CONVENCIONAL LABORAL).

Telf. Cel.: (NÚMERO DE CELULAR)”.

2. Nombramiento del titular del registro sanitario.
3. Estrategia de retiro de mercado, de conformidad con lo descrito en el “*Instructivo Externo: Notificación de retiro del mercado de productos de uso y consumo humano sujetos a control y vigilancia sanitaria*”, código IE-B.5.1.1-GN-02, o documento que lo modifique o sustituya; siempre y cuando cuente con producto en el mercado.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios. (10 de Enero de 2020). *Guía para modificaciones a las condiciones de registro sanitario de vacunas*. Obtenido de https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/525238/Gu_a_de_Modificaciones_de_Vacunas.pdf
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use. (12 de Septiembre de 2002). *The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality - M4Q(R1)*. Obtenido de https://database.ich.org/sites/default/files/M4Q_R1_Guideline.pdf
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use. (15 de Junio de 2016). *Revision of M4E Guideline on Enhancing the Format and Structure of Benefit-risk information in ICH*. Obtenido de https://database.ich.org/sites/default/files/M4E_R2_Guideline.pdf
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use. (20 de Diciembre de 2022). *The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Safety - M4S(R2)*. Obtenido de https://database.ich.org/sites/default/files/M4S_R2_Guideline.pdf
- National Center for Biotechnology . (09 de Diciembre de 2024). *National Library of Medicine*. Obtenido de ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/study-basics/glossary>
- Organización Panamericana de la Salud. (2013). *Requisitos para el registro de medicamentos en las Américas. Documento Técnico N°10*. Washington: Organización Panamericana de la Salud. Obtenido de <https://www.paho.org/es/documentos/red-parf-documento-tecnico-n10-requisitos-para-registro-medicamentos-americas-0>
- WHO. (9 de Octubre de 2021). *TRS 1033 - Annex 10: Good reliance practices in the regulation of medical products: high level principles and considerations*. Obtenido de <https://www.who.int/publications/m/item/annex-10-trs-1033>
- WHO. (22 de Abril de 2022). *Guidelines on evaluation of biosimilars*. Obtenido de <https://www.who.int/publications/m/item/guidelines-on-evaluation-of-biosimilars>
- World Health Organization. (2018). *Annex 3. Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products*. Obtenido de Technical Report Series No. 1011: <https://www.who.int/publications/m/item/approved-biotherapeutics-a3-trs-no-1011>

6. ANEXOS

- ANEXO 1. Guía de Usuario: Requisitos para la modificación del registro sanitario de vacunas
- ANEXO 2. Guía de Usuario: Requisitos para la modificación del registro sanitario de hemoderivados, productos biotecnológicos y biosimilares, productos alérgenos de origen biológico, sueros inmunes y medicamentos de terapia avanzada

**Agencia Nacional de Regulación,
Control y Vigilancia Sanitaria**

ANEXO 1: GUÍA DE USUARIO

REQUISITOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE VACUNAS

Versión [2.0]

23 de Enero, 2026

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.



REQUISITOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE VACUNAS

CONTENIDO

- 1. OBJETIVO
- 2. INSTRUCCIONES.....

1. OBJETIVO

Orientar al usuario externo con la descripción de los requisitos que se deben adjuntar a la solicitud de modificación del registro sanitario de vacunas, a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana – VUE del Portal Web ECUAPASS o de la plataforma informática que la ARCSA determine.

2. INSTRUCCIONES

2.1. Instrucciones generales

- a. Toda modificación o cambio en el producto biológico de uso humano, posterior a la obtención del registro sanitario, debe ser aprobada por la ARCSA previo a que se implemente en el producto que se fabrique y comercialice (en el caso de producto de fabricación nacional) o previo a que se implemente en el producto que será importado y comercializado (en el caso de producto de fabricación extranjera).
- b. Los titulares de los registros sanitarios de vacunas obtenidos mediante el proceso de homologación, en la solicitud de modificación deben adjuntar:
 - i. Los mismos documentos técnicos y/o legales de la vacuna que respalden dicha modificación, y que fueron presentados a la autoridad catalogada por la OMS con la cual se homologó el registro sanitario o documento equivalente, o que fueron presentados a la autoridad competente del país de origen del producto aprobado en el Programa de Precalificación de Medicamentos (PQP) de la OMS.
 - ii. El registro sanitario o documento equivalente homologable vigente, o la precalificación vigente de la OMS para la vacuna.
 - iii. La carta o documento de aprobación/aceptación de la modificación por parte de la autoridad catalogada por la OMS con la cual se homologó el registro o de la autoridad competente del país de origen de la vacuna precalificada. En casos debidamente justificados por el titular del registro sanitario que por el tipo de modificación no requieren una autorización o aprobación expresa, se aceptará la notificación de la modificación a dicha autoridad.

Sin embargo, será sujeto de evaluación únicamente el documento mediante el cual se evidencia la aprobación/aceptación de la modificación o la notificación de la modificación a la autoridad catalogada por la OMS o a la autoridad competente del país de origen de la vacuna precalificada.

Nota 1: Si la modificación tiene un impacto únicamente a nivel nacional o fue solicitada por la ARCSA como resultado de la farmacovigilancia, el titular del registro sanitario deberá justificar dicho particular y presentar los requisitos descritos en el presente anexo según el tipo de modificación que se solicite.

- c. Si durante la revisión de una modificación (solicitud de modificación Nro. 1), se aprueba el cambio de Titular de Registro Sanitario mediante otra solicitud de modificación (solicitud de modificación Nro. 2), la solicitud de modificación ingresada inicialmente (solicitud de modificación Nro. 1) deberá ser desistida o cancelada, considerando que existe un nuevo titular del registro sanitario.
- d. La actualización del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) (para laboratorios nacionales) o actualización del registro del certificado de BPM (para laboratorios farmacéuticos extranjeros) debe realizarse previo al ingreso de la solicitud de modificación del registro sanitario, conforme el procedimiento y requisitos descritos en el *“Instructivo Externo: Requisitos y procedimiento para la Obtención, Renovación, Ampliación, Inclusión de formas farmacéuticas o Modificación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para Laboratorios Farmacéuticos Nacionales”* (código IE-B.3.4.2-LF-01) y en el *“Instructivo Externo: Registro del Certificado de BPM extranjero, y obtención de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos extranjeros por parte de la ARCSA”*, código IE-B.3.2.3-LF-02, o documentos que los sustituyan. La actualización del certificado de BPM o del registro del certificado de BPM, aplica a todos los laboratorios fabricantes que intervienen en el proceso de producción del producto biológico y que hayan sido objeto de la modificación, tales como: fabricante(s) del (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s), fabricante(s) del producto terminado, fabricante(s) del disolvente (siempre y cuando el producto biológico deba reconstituirse y el disolvente se incluya en la presentación comercial del producto), laboratorio(s) acondicionador(es) del producto terminado. El laboratorio farmacéutico debe demostrar cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura para productos biológicos de uso humano.
- e. El titular del registro sanitario solo podrá solicitar modificaciones a su registro sanitario si el mismo se encuentra vigente.
- f. Si en la solicitud de modificación se evidencia que el número de registro sanitario es incorrecto (ejemplo: cuando se digita erróneamente el número de Registro Sanitario), el titular del registro sanitario debe desistir a la solicitud o la misma será cancelada.
- g. Una vez finalizados, los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo deberán ser presentados a la ARCSA mediante una solicitud de modificación, en un plazo máximo de seis (6) meses a partir de su conclusión. La ARCSA verificará el cumplimiento de esta disposición durante los controles posteriores que se realicen. La solicitud de modificación debe realizarse a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) o la plataforma informática que la Agencia defina para el efecto.
- h. La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, en casos plenamente justificados técnicamente durante la revisión de una solicitud de modificación, podrá solicitar información complementaria a la establecida en el presente anexo, así como de establecer condiciones no especificadas expresamente, con el fin de asegurar una evaluación adecuada de la calidad, seguridad y eficacia del producto.
- i. Las modificaciones no descritas en el presente anexo serán evaluadas caso a caso por la ARCSA para determinar los requisitos que el titular del registro sanitario deberá

presentar para sustentar la calidad, seguridad y eficacia de la vacuna, tomando como referencia las directrices de la OMS y de las autoridades catalogadas por la OMS.

- j. La clasificación de cada una de las modificaciones a realizar debe indicarse en la solicitud de modificación de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE), en la sección "Detalle de la modificación".

2.2. Requisitos generales

Todas las modificaciones deben presentar los siguientes requisitos generales:

- a. Justificación técnica que describa el motivo de la modificación con su respectivo cuadro comparativo. Para las modificaciones de complejidad alta (cambios mayores) y media (cambios moderados), la justificación técnica deberá incluir el análisis de riesgo que determine el impacto de los cambios propuestos en la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado.
- b. Aprobación o aceptación de la modificación por una autoridad catalogada por la OMS o por la autoridad competente del país de origen del producto (únicamente para productos importados), a excepción de aquellas modificaciones cuyo impacto sea generado a nivel nacional o que hayan sido solicitadas por la ARCSA como resultado de la farmacovigilancia. En casos excepcionales debidamente justificados por el titular del registro sanitario, la ARCSA aceptará la notificación de la modificación a la autoridad competente del país de origen del producto.
- c. Secciones del CTD impactadas por la modificación, según corresponda.
- d. Código del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigente del laboratorio farmacéutico nacional (para productos de fabricación nacional) o Código de registro del certificado de BPM vigente del laboratorio farmacéutico extranjero (para productos de fabricación extranjera). Si son varios laboratorios fabricantes los que intervienen en el proceso de producción del producto biológico, tales como: fabricante(s) del (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s), fabricante(s) del producto terminado, fabricante(s) del disolvente (siempre y cuando el producto biológico deba reconstituirse y el disolvente se incluya en la presentación comercial del producto), laboratorio(s) acondicionador(es) del producto terminado; debe indicarse el código de cada uno de ellos.
- e. Número de permiso de funcionamiento vigente del establecimiento farmacéutico del titular del registro sanitario, el cual será verificado internamente por la ARCSA.

2.3. Requisitos para las modificaciones de complejidad alta (mayor), media (moderada) o baja (menor) relacionadas con la calidad de la vacuna

2.3.1. Actualización de cepas de la vacuna de influenza estacional

Con la finalidad de asegurar que las vacunas para la influenza estacional son efectivas en contra de la circulación de cepas del virus de la influenza estacional, la OMS revisa los datos epidemiológicos mundiales dos veces al año, y recomienda la(s) cepa(s) de la vacuna de la temporada de acuerdo con la evidencia disponible

para los hemisferios norte y sur. Los virus de la vacuna de la influenza estacional se derivan generalmente de los aislamientos obtenidos de los laboratorios de la red mundial de vigilancia de la influenza de la OMS.

El titular del registro sanitario de la vacuna deberá solicitar la modificación para el cambio anual en la composición de la vacuna respecto a las cepas recomendadas por la OMS. Esta modificación deberá cumplir con los siguientes requerimientos:

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<p>Cambio de cepas del virus de la influenza estacional.</p> <p><i>Nota: Las modificaciones que no estén relacionadas con la actualización anual de cepas, deberán realizarse conforme a lo que se describe en las secciones 2.2.2., 2.2.3 y 2.2.4 del presente Anexo.</i></p>	1	1-6	Moderada
Condiciones			
<p>1. No hay cambios en los procesos de fabricación, dosificación, información para prescribir y etiquetado que no estén relacionados con la actualización anual.</p>			
Documentación de soporte			
<p>1. Recomendaciones de la composición de la vacuna del virus de la influenza estacional para uso para la temporada de influenza emitido por la OMS.</p> <p>2. Fuente, origen y certificado de la semilla viral emitido por el proveedor y/o fabricante de la vacuna.</p> <p>3. La historia de los pases para establecer la semilla viral de trabajo con resultados de las pruebas de calidad para la liberación, confirmando la identidad e información específica de su validación (incluida la cinética de inactivación, excepto para vacunas de origen biotecnológico).</p> <p>4. Reporte o avance de las estabilidades para los antígenos a granel o producto terminado, fabricado con las cepas de la influenza de la temporada anterior autorizada que sustente la vida útil aprobada.</p>			

- | |
|---|
| <p>5. Proyecto de etiquetas, prospecto y Resumen de las Características del Producto para su autorización (según corresponda) actualizados con el tipo de cepa correspondiente al año.</p> <p>6. Secciones del CTD impactadas por la modificación, según corresponda.</p> |
|---|

2.3.2. Modificaciones al antígeno

Información general

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
<p>1. Cambio en la denominación del antígeno.</p> <p><i>Nota: Este cambio generalmente aplica sólo a vacunas para la influenza estacional.</i></p>	Ninguna	1, 2	Moderada
Condiciones			
Ninguna			
Documentación de soporte			
<p>1. Proyecto de etiquetas, prospecto y Resumen de las Características del Producto para su autorización (según corresponda)</p> <p>2. Información sobre la nomenclatura internacional propuesta del antígeno (por ejemplo: DCI/OMS).</p>			

Fabricación

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
2. Cambio en la instalación de fabricación del antígeno, que incluye:			
a. Cambio o adición de un sitio de fabricación para el antígeno a granel o cualquier producto intermedio del antígeno	Ninguna	1-4, 6-9	Mayor
	1-4	1, 2, 4-9	Moderada
b. Cancelación de un sitio de fabricación del antígeno a granel o de un fabricante de	5, 6	9	Menor

un producto intermedio del antígeno a granel			
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. La nueva área de producción es un sitio aprobado para la fabricación de antígeno. 2. Cualquier cambio al proceso de fabricación y/o controles son considerados ya sea moderados o menores. 3. El nuevo sitio de fabricación se localiza en el mismo domicilio y está bajo la misma supervisión de control analítico / control de calidad. 4. El cambio propuesto no involucra requerimientos adicionales de contención. 5. Debe permanecer al menos un sitio de fabricación/fabricante, tal como fue autorizado, realizando la misma función que el(os) referido(s) en la cancelación. 6. La cancelación no debe ser por deficiencias en la fabricación (por ejemplo: desviaciones recurrentes, eventos fuera de especificación recurrentes, fallas de monitoreo ambiental, etc.). 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Código del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigente del laboratorio farmacéutico nacional (para productos de fabricación nacional) o Código de registro del certificado de BPM vigente del laboratorio farmacéutico extranjero (para productos de fabricación extranjera) 2. Nombre, domicilio y actividades / responsabilidades de las instalaciones propuestas. 3. Informe del estudio de validación del proceso de fabricación. 4. La comparabilidad del antígeno previo y posterior al cambio con respecto a su caracterización fisicoquímica, actividad biológica, pureza, impurezas y contaminantes, según corresponda. Ocasionalmente, cuando los datos de calidad son insuficientes para establecer la comparabilidad, se pueden requerir estudios puente/extrapolación clínicos y/o no clínicos. La extensión y naturaleza de los mismos se determinará por la ARCSA caso por caso, tomando en consideración los hallazgos de comparabilidad de calidad, la naturaleza y nivel del conocimiento de la vacuna, la información no clínica y clínica relevante existente, y aspectos de uso de la vacuna. 5. Justificación de cualquier cambio al proceso de fabricación y/o de los métodos de control. 6. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, en formato de tabla comparativa, con al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial previos y posteriores al cambio en el antígeno; anexas los certificados de análisis del antígeno y protocolo resumido de fabricación. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados. 			

7. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posterior al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por el fabricante con al menos tres (3) lotes de antígeno a escala comercial fabricados con los cambios propuestos en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con guías internacionales oficialmente reconocidas (ICH o de autoridades catalogadas por la OMS). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados. El fabricante debe realizar pruebas de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil del antígeno bajo las condiciones de almacenamiento y reportar a la ARCSA (mediante una solicitud de modificación) los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
8. Protocolo de estabilidad actualizado posterior a la aprobación.
9. Proyecto de etiquetas actualizados (si aplica).

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
3. Cambio en el proceso de fermentación del antígeno, propagación viral o propagación celular, que incluye:			
a. Un cambio crítico con alto potencial de impacto en la calidad del antígeno o producto terminado (por ejemplo: incorporación de tecnología de biorreactor desechable)	Ninguna	1-7, 9, 11	Mayor
b. Un cambio con potencial moderado de impacto en la calidad del antígeno o producto terminado (por ejemplo: extensión de la edad celular in vitro más allá de los parámetros validados)	2,4	1-6, 8, 10	Moderada
c. Un cambio no crítico con potencial mínimo de impacto en la calidad del antígeno o producto terminado (por ejemplo: cambio en los procesos de cosecha y/o	1-6, 9-11	1-4	Menor

mezcla que no afectan el método de fabricación, la recuperación, las condiciones de almacenamiento del producto intermedio, la sensibilidad de detección de agentes adventicios o la escala de producción; o la duplicación de la línea de fermentación)			
4. Cambios en el proceso de purificación del antígeno, que incluye:			
a. Un cambio crítico con alto potencial de impacto en la calidad del antígeno o producto terminado (por ejemplo: cambio que pueda impactar potencialmente en la capacidad de eliminación viral del proceso o en el perfil de impurezas del antígeno)	Ninguna	1, 2, 5-7, 9, 11, 12	Mayor
b. Cambio con potencial moderado de impacto en la calidad del antígeno o producto terminado (por ejemplo: un cambio en el método químico de separación, tal como cromatografía líquida de alta resolución de intercambio iónico a cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa)	2,4	1, 2, 5-7, 10, 11	Moderada
c. Un cambio no crítico con potencial mínimo de impacto en la calidad del antígeno o el producto final (por ejemplo: adición de un paso en la filtración en línea equivalente al paso de filtración aprobado)	1-5	1,2	Menor
5. Cambio en la escala de proceso de fabricación, que incluye:			
a. En la fermentación o propagación viral o etapa de propagación celular	3-6, 11-13	2, 3, 5-7, 9, 11	Moderada
b. En la etapa de purificación	1, 3, 5, 7	2, 5-7, 9, 11	Moderada

6. Cambios en el proveedor de materias primas de origen biológico (por ejemplo: suero fetal bovino, seroalbúmina humana, tripsina).	Ninguna	4, 8, 12, 13	Moderada
	8	4, 8	Menor
7. Cambios en la fuente de materias primas de origen biológico.	Ninguna	4, 7, 12, 13	Moderada
	8	4,7	Menor
8. Introducción de pasos de reproceso	14	8, 10, 11, 14	Moderada
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. No hay cambios en el principio del proceso de esterilización del antígeno. 2. El cambio no tiene un impacto sobre la etapa de aclaramiento viral o sobre la naturaleza química del agente inactivante. 3. No hay cambios en la especificación del antígeno fuera de los límites aprobados. 4. No hay cambio en el perfil de impurezas del antígeno fuera de los límites aprobados. 5. El cambio no se requiere por eventos recurrentes que se susciten durante la fabricación o por problemas de estabilidad. 6. El cambio no afecta el proceso de purificación. 7. El cambio en el tamaño de lote es lineal con respecto a la proporcionalidad de los parámetros de producción y materiales establecidos previamente en la validación aprobada. 8. El cambio es por materias primas farmacopéicas de origen biológico (excluyendo materiales derivados del plasma humano). 9. El nuevo tren de fermentación es idéntico al(os) aprobado(s). 10. No hay cambios en la edad aprobada de las células in vitro. 11. No se espera que el cambio tenga un impacto en la calidad, seguridad o eficacia del producto final. 12. No hay cambio en la proporcionalidad de materias primas (por ejemplo: el cambio en la escala es lineal). 13. El cambio en la escala implica el uso del mismo biorreactor (por ejemplo: no involucra el uso de biorreactores más grandes). 14. La necesidad de reprocesar no se debe a desviaciones recurrentes de los procesos validados y se identifica la causa que desencadena el reproceso. 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Justificación para la clasificación del(os) cambio(s) como mayores, moderados o menores en relación con el impacto en la calidad del antígeno. 2. Resumen y diagrama de flujo del proceso de fabricación propuesto y sus controles de las etapas críticas. 3. Si el cambio resulta en un incremento en el número de duplicaciones o subcultivos de la población, se requiere la información de la caracterización y pruebas del Banco Celular posteriores a la producción del antígeno para 			

- un producto recombinante o no-recombinante; anexar certificado de análisis de los Bancos Celulares y del antígeno.
4. Para antígenos obtenidos o fabricados a partir de fuentes con riesgo de transmitir agentes de encefalopatías espongiformes bovinas (EEB) / encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) (por ejemplo: de origen bovina), se requiere el certificado de adecuabilidad respecto a la disminución de riesgo de transmisión de agentes relacionados con la EEB/EET (por ejemplo: nombre del fabricante, especies y tejidos de los cuales el material se deriva, país de origen de la(s) fuente(s) animal(es), su uso y la aceptación previa). Se recomienda seguir “WHO guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products”.
 5. Protocolo e Informe del estudio de validación del proceso de fabricación.
 6. La comparabilidad del antígeno previo y posterior al cambio con respecto a su caracterización fisicoquímica, actividad biológica, pureza, impurezas y contaminantes, según corresponda. Ocasionalmente, cuando los datos de calidad son insuficientes para establecer la comparabilidad, se pueden requerir estudios puente/extrapolación clínicos y/o no clínicos; la extensión y naturaleza de los mismos será determinada por la ARCSA caso por caso, tomando en consideración los hallazgos de comparabilidad de calidad, la naturaleza y nivel del conocimiento de la vacuna, la información no clínica y clínica relevante existente, y aspectos de uso de la vacuna.
 7. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, en formato de tabla comparativa, con al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial previos y posteriores al cambio en el antígeno. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea, resultados históricos son aceptados; anexar certificado de análisis del antígeno. El uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
 8. Descripción del lote y resumen comparativo de los resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, por al menos un (1) lote a escala comercial previos y posteriores al cambio en el antígeno. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados; anexar certificado de análisis del antígeno y de las materias primas. Los datos completos de los siguientes dos (2) lotes de producción deben estar disponibles y ser reportados a la ARCSA (a la Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior o quien ejerza sus competencias) por el titular del registro sanitario si se obtienen resultados fuera de especificaciones incluir el informe de acciones correctivas. El uso de lotes a menor escala; puede ser aceptable cuando se justifique.
 9. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posteriores al cambio de las pruebas indicativas de

- estabilidad realizadas por el fabricante con al menos tres (3) lotes de antígeno a escala comercial fabricados con los cambios propuestos en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con guías internacionales oficialmente reconocidas (ICH o de autoridades catalogadas por la OMS). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados. El fabricante debe realizar los estudios de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil del antígeno bajo las condiciones de almacenamiento y reportar a la ARCSA (mediante una solicitud de modificación) los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
10. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posteriores al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por el fabricante de al menos un (1) lote de antígeno a escala comercial fabricados con los cambios propuestos en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con guías internacionales oficialmente reconocidas (ICH o de autoridades catalogadas por la OMS). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados. El fabricante debe realizar pruebas de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil del antígeno bajo condiciones de almacenamiento y reportar a la ARCSA (mediante una solicitud de modificación) los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
 11. Protocolo de estabilidad actualizado posterior a la aprobación y el compromiso de colocar el primer lote de escala comercial de producto fabricado con el antígeno posterior al cambio en el programa de estabilidad.
 12. Información que evalúe el riesgo con respecto al potencial de contaminación con agentes adventicios (por ejemplo: impacto en estudios del aclaramiento viral, certificado de calidad respecto a la disminución de riesgo EEB/EET). Se recomienda seguir "WHO guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products"
 13. Información que demuestre la comparabilidad de materias primas/reactivos de ambas fuentes con los certificados de análisis correspondientes.
 14. Datos que describan y justifiquen la causa que desencadena el reproceso, así como datos de validación para sustentar que el reproceso no tiene impacto en el antígeno (por ejemplo: incremento del tiempo de espera, resistencia a estrés mecánico adicional).

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
9. Cambios en los Bancos Celulares, que incluye:			
<i>Nota: Nuevos substratos celulares que no estén relacionados con el Banco Celular Maestro (BCM) aprobado o el material pre-BCM requieren una nueva solicitud de Registro Sanitario.</i>			
a. Generación de un nuevo Banco Celular Maestro (BCM)	1	1, 2, 5, 7-9	Moderada
b. Generación de un nuevo Banco Celular de Trabajo (BCT)	Ninguna	1,2	Moderada
	2-4	1,2	Menor
c. Cambio en el sitio de almacenamiento del Banco Celular	7	10	Menor
10. Cambios en el Lote Semilla, que incluye:			
<i>Nota: Nuevas semillas virales o bacterianas que no están relacionadas con el Lote Semilla Maestra (LSM) o el material pre-LSM requieren una nueva solicitud de un Registro Sanitario.</i>			
a. Generación de un nuevo Lote Semilla Maestra (LSM)	1	1, 5-9, 11	Mayor
b. Generación de un nuevo Lote Semilla de Trabajo (LST)	2,3	5-9, 11	Moderada
	2,4	5-6	Menor
c. Generación de un Nuevo Lote de Semillas de Trabajo (LST) mediante la ampliación del número de pases de un LST por arriba del nivel aprobado	Ninguna	5-7, 11	Moderada
d. Cambio del sitio de almacenamiento del lote de semilla	7	10	Menor
11. Cambio del sitio de prueba de los Bancos Celulares/Lotes Semilla.	5, 7	10	Menor
12. Cambio en el protocolo de calificación del Banco Celular/Lote Semilla.	Ninguna	3, 4	Moderada
	6	4	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. El nuevo BCM es generado de un BCM o un BCT previamente aprobado o el nuevo LSM es generado de un LSM o un LST previamente aprobado. 2. El nuevo Banco Celular/Lote Semilla es generado de un BCM/LSM previamente aprobados. 3. El nuevo Banco Celular/Lote Semilla está en el nivel de etapa previamente aprobada. 			

4. El nuevo Banco Celular/Lote Semilla es liberado de acuerdo con el protocolo / proceso previamente aprobado.
5. No se han realizado cambios a las pruebas / criterios de aceptación utilizados para la liberación del Banco Celular/Lote semilla.
6. El protocolo es considerado más riguroso (es decir, la adición de nuevas pruebas o reducción de los criterios de aceptación).
7. No se han realizado cambios en las condiciones de almacenamiento utilizadas para el Banco Celular/Lote semilla y las condiciones de transporte del Banco Celular/Lote semilla han sido validadas.

Documentación de soporte

1. Calificación del Banco Celular o lote semilla conforme a las guías internacionales oficialmente reconocidas.
2. Información de la caracterización y las pruebas del BCM/BCT y de células de la etapa final de la producción (EFP) o de la etapa posterior a la producción.
3. Justificación del cambio al protocolo de calificación del Banco Celular/Lote Semilla.
4. Protocolo de calificación actualizado del Banco Celular/Lote Semilla.
5. La comparabilidad del antígeno previo y posterior al cambio con respecto a su caracterización fisicoquímica, actividad biológica, pureza, impurezas y contaminantes, según corresponda. Ocasionalmente, cuando los datos de calidad son insuficientes para establecer la comparabilidad, se pueden requerir estudios preclínicos y/o estudios clínicos puente; la extensión y naturaleza de los mismos se determinará por la ARCSA caso por caso, tomando en consideración los hallazgos de comparabilidad de calidad, la naturaleza y nivel del conocimiento de la vacuna, la información no clínica y clínica relevante existente, y aspectos de uso de la vacuna.
6. Resultados comparativos tabulados de las pruebas de control de calidad para el nuevo Lote Semilla.
7. Descripción de los lotes, resumen del proceso y resultados comparativos tabulados de las pruebas de liberación, con al menos tres (3) lotes consecutivos de escala comercial del antígeno derivado del nuevo Banco Celular/Lote Semilla. El uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
8. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posterior al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por el fabricante con al menos tres (3) lotes de antígeno a escala comercial fabricados con los cambios propuestos en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con guías internacionales oficialmente reconocidas (ICH o de autoridades catalogadas por la OMS). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados. El fabricante debe realizar los estudios de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil del antígeno bajo las condiciones de almacenamiento y

reportar a la ARCSA (mediante una solicitud de modificación) los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.

9. Protocolo de estabilidad actualizado posterior a la aprobación.
10. Evidencia de que el nuevo sitio cumple con Buenas Prácticas de Manufactura o Buenas Prácticas de Laboratorio, según aplique.
11. Información revisada sobre calidad y controles de materiales de partida críticos (por ejemplo: huevos embrionados SPF, gallinas SPF) utilizados en la generación del nuevo LST/LSM, cuando aplique.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
13. Cambio en el equipo utilizado en el proceso de fabricación del antígeno, que incluye:			
a. Introducción de nuevo equipo con principios de operación diferente y diferente material de contacto con el producto	Ninguna	1-6	Moderada
b. Introducción de nuevo equipo con los mismos principios de operación pero diferente material de contacto con el producto	Ninguna	1, 3-6	Moderada
c. Introducción de nuevo equipo con diferentes principios de operación pero el mismo material de contacto con el producto	Ninguna	1-3, 5, 6	Moderada
d. Reemplazo de equipo con equipo equivalente (incluyendo filtro)	Ninguna	1,5-7	Menor
Condiciones			
Ninguna.			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Especificaciones y métodos de análisis de las pruebas de control en proceso. 2. Protocolo e informe del estudio de validación del proceso. 3. Descripción y diagrama de flujo del proceso de fabricación indicando sus controles en proceso y equipo empleado antes y después del cambio. Resultados cuantitativos comparativos, de los controles de calidad en proceso, de un (1) lote a escala comercial del antígeno fabricado con el 			

equipo/material propuesto que está en contacto con el producto aprobado; los datos completos de los siguientes dos (2) lotes de producción deben estar disponibles y ser reportados a la ARCSA (a la Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior o quien ejerza sus competencias) por el titular del registro sanitario si se obtienen resultados fuera de especificaciones, e incluir el informe de acciones correctivas.

4. Especificaciones, métodos de análisis y resultados sobre lixiviables y extraíbles.
5. Información de los nuevos equipos y comparación de similitudes y diferencias respecto a los principios de operación, así como las especificaciones entre el nuevo equipo y el equipo de reemplazo.
6. Información que demuestra la recalificación de los equipos o recalificación del cambio.
7. Fundamento para considerar al equipo similar/comparable, según aplique.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
14. Cambio en especificaciones de los materiales, que incluye:			
a. Materias primas/productos intermedios: ampliación de los límites de las especificaciones aprobadas para los materiales de partida/productos intermedios, que pueden tener un efecto significativo en la calidad general del antígeno y/o en el producto final, y no son cambios en los bancos celulares o lotes semillas	Ninguna	1,3-6,8,11	Moderada
b. Materias primas/productos intermedios reducción de los límites de especificación aprobados para los materiales de partida/productos intermedios	1-4	1, 3-7	Menor
15. Cambio en las pruebas y/o criterios de aceptación en proceso de fabricación del antígeno:			
a. Reducción de los límites de las pruebas en proceso	3, 5, 8, 9	2, 6	Menor
b. Adición de nuevas pruebas y límites en proceso	4, 5, 10, 11	2-6,8,10	Menor

c. Eliminación de las pruebas en proceso no significativas	4-6	2, 6, 9	Menor
d. Ampliación de los límites de las pruebas en proceso aprobados	Ninguna	2-6, 8, 10, 11	Moderada
	3-5	2, 6, 8, 10, 11	Menor
e. Eliminación de prueba(s) en proceso que pueden tener un efecto significativo en la calidad del antígeno	Ninguna	2, 6, 8, 10	Moderada
f. Adición o sustitución de una prueba en proceso como resultado de un problema de seguridad o calidad	Ninguna	2-6, 8, 10	Moderada
16. Cambio en el sitio donde se efectúan pruebas de los controles en proceso.	3-5, 7, 8	12	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. El cambio en las especificaciones de los materiales está dentro de los límites aprobados. 2. La calidad de los materiales es la misma o, en su caso, de mayor calidad. 3. No hay cambio en la especificación del antígeno fuera de los límites aprobados. 4. No hay cambio en el perfil de impurezas del antígeno fuera de los límites aprobado. 5. El cambio no ocurre debido a eventos recurrentes que surgen durante la fabricación ni debido a problemas de estabilidad. 6. La prueba no se refiere a un atributo crítico, (por ejemplo: contenido, impurezas, algunas características físicas críticas o pureza microbiológica). 7. El(los) método(s) analítico(s) transferidos al nuevo sitio, deben mantener o mejorar los parámetros de precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad (si aplica). 8. No hay cambios en los controles durante el proceso fuera de los límites aprobados. 9. El procedimiento de prueba sigue siendo el mismo o los cambios son menores. 10. Cualquier método de prueba nuevo no debe tratarse de un método novedoso no normalizado o a un método normalizado utilizado de forma novedosa. 11. El nuevo método de ensayo no es un método biológico/inmunológico/inmunoquímico o fisicoquímico ni un método que utilice un reactivo biológico (no incluye los métodos microbiológicos estándar de las farmacopeas oficiales). 			
Documentación de soporte			

1. Información de la calidad y los controles de los materiales utilizados en la fabricación del antígeno después de la modificación (por ejemplo: materias primas, materiales de partida, disolventes, reactivos, catalizadores); anexar certificados de análisis de las materias primas.
2. Información de los controles realizados en los pasos críticos del proceso de fabricación y en los intermedios del antígeno; anexar certificados analíticos del antígeno posteriores al cambio.
3. Especificaciones actualizadas del antígeno, si hay cambios.
4. Métodos analíticos, cuando estos sean nuevos.
5. Informe de los estudios de validación, si se utilizan nuevos métodos analíticos.
6. Tabla comparativa o descripción, según sea el caso, de las pruebas y los límites durante el proceso previos y posteriores al cambio.
7. Descripción de los lotes y resumen de resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, en formato de tabla comparativa, por al menos un (1) lote a escala comercial previos y posteriores al cambio en el antígeno. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados. Los datos completos de los siguientes dos (2) lotes de producción deben estar disponibles y ser reportados a la ARCSA (a la Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior o quien ejerza sus competencias) por el titular del registro sanitario si se obtienen resultados fuera de especificaciones, e incluir el informe de acciones correctivas. El uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
8. Descripción del lote y resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, en formato de tabla comparativa, de al menos tres (3) lotes a escala comercial previos y posteriores al cambio en el antígeno. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados. El uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
9. Justificación y evaluación de riesgos, que demuestre que el cambio en la prueba no es significativo.
10. Justificación de la nueva prueba en proceso y límites.
11. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posterior al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por el fabricante con al menos tres (3) lotes de antígeno a escala comercial fabricados con los cambios propuestos en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con guías internacionales oficialmente reconocidas (ICH o de autoridades catalogadas por la OMS). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados. El fabricante debe realizar pruebas de

<p>estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil del antígeno bajo las condiciones de almacenamiento y reportar a la ARCSA (mediante una solicitud de modificación) los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.</p> <p>12. Evidencia de que el nuevo sitio cumple con Buenas Prácticas de Manufactura o Buenas Prácticas de Laboratorio, según aplique.</p>
--

Control del antígeno

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
17. Cambios que afectan los métodos de control de calidad en la liberación y estabilidad del antígeno, que incluyen:			
a. Transferencia de pruebas de control de calidad de métodos no farmacopéicos a otro sitio	1-3	1,2	Menor
b. Transferencia de pruebas de control de calidad de métodos farmacopéicos a otro sitio	1	1,2	Menor
Condiciones			
<p>1. La prueba de control de calidad transferida no debe ser el ensayo de potencia. (por ejemplo: la prueba puede ser un bioensayo como el ensayo de endotoxina o ensayo de esterilidad).</p> <p>2. No hay cambios en el método de prueba.</p> <p>3. El sitio al que se transfieren, está aprobado para otras pruebas.</p>			
Documentación de soporte			
<p>1. Informe de la transferencia de tecnología del(os) método(s) analítico(s).</p> <p>2. Evidencia de que el nuevo sitio cumple con Buenas Prácticas de Manufactura o Buenas Prácticas de Laboratorio, según aplique.</p>			

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
18. Cambio en la especificación empleada para liberar el antígeno, que incluye:			
a. Eliminación de una prueba	Ninguna	1, 5, 8	Moderada
b. Adición de una prueba	1-3	1-3, 5	Menor
c. Sustitución de un método analítico	Ninguna	1-5	Moderada

d. Cambio en las especies/cepas de animales para una prueba (por ejemplo: nuevas especies/cepas, animales de diferente edad, nuevo proveedor donde el genotipo del animal no puede ser confirmado)	Ninguna	6, 7	Moderada
e. Cambios menores a un método analítico aprobado	4-7	1, 4, 5	Menor
f. Un cambio de un método analítico interno a un método analítico farmacopéico reconocido	4,7	1-3	Menor
g. Ampliación de un criterio de aceptación	Ninguna	1, 5, 8	Moderada
h. Reducción de un criterio de aceptación	1, 8, 9	1	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. El cambio no proviene de eventos inesperados suscitados durante la manufactura (por ejemplo: nuevas impurezas no calificadas, cambio en límites totales de impurezas). 2. No hay cambio en los límites/criterio de aceptación fuera de los límites permitidos para los ensayos aprobados. 3. La adición de una prueba no es para monitorear nuevas especies de impurezas. 4. No hay cambio en los criterios de aceptación fuera de los límites aprobados. 5. El método de análisis es el mismo y está basado en la misma técnica o principio analítico (por ejemplo: un cambio en la longitud de la columna o en la temperatura, pero no un tipo diferente de columna o método), y no se detectan nuevas impurezas. 6. El método analítico modificado mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad. 7. El cambio no afecta la prueba de potencia. 8. Los criterios de aceptación para residuos están dentro de los límites de aceptación reconocidos o aprobados (por ejemplo: dentro de los límites ICH para un solvente residual Clase 3 o de los requerimientos farmacopéicos). 9. El método analítico se mantiene igual o los cambios son menores. 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Especificaciones actualizadas del antígeno. 2. Métodos analíticos actualizados, si se utilizan nuevos métodos analíticos 3. Informe de validación, si se utilizan nuevos métodos analíticos. 4. Resultados comparativos que demuestren que los métodos analíticos propuestos y aprobados son equivalentes. 			

- | |
|---|
| <p>5. Justificación para la eliminación de la prueba o la especificación propuesta del antígeno (por ejemplo: pruebas, criterios de aceptación o métodos analíticos).</p> <p>6. Datos que demuestren que el cambio en animales/cepas dan resultados comparables a aquéllos obtenidos usando los animales/cepas aprobadas.</p> <p>7. Certificado de salud de los animales emitido por la autoridad correspondiente.</p> <p>8. Declaración, evidencias de que la consistencia de la calidad y el proceso de producción se mantiene; anexas certificaciones analíticas del antígeno.</p> |
|---|

Estándares y Materiales de Referencia

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
19. Calificación de un nuevo estándar de referencia frente a un nuevo estándar primario internacional	Ninguna	1, 2	Moderada
20. Cambio en el estándar de referencia interno (sin relación con un estándar internacional) a un estándar farmacopéico o internacional	Ninguna	1, 2	Moderada
21. Calificación de un nuevo lote de estándar de referencia contra el estándar de referencia aprobado (incluyendo la calificación de un nuevo lote de estándar de referencia secundario contra el estándar primario aprobado)	1	1, 2	Menor
22. Cambio del protocolo de calificación del estándar de referencia	Ninguna	3, 4	Moderada
23. Ampliación de la vida útil del estándar de referencia	2	5	Menor
Condiciones			

<ol style="list-style-type: none"> 1. La calificación de un nuevo estándar de referencia es acorde con el protocolo aprobado. 2. La ampliación de la vida útil es acorde con el protocolo aprobado.
Documentación de soporte
<ol style="list-style-type: none"> 1. Justificación para el cambio en el estándar de referencia. 2. Información que demuestre la calificación de los estándares o materiales de referencia propuestos (por ejemplo: origen, caracterización, certificado de análisis, datos de comparabilidad) y etiqueta que refleje éstos cambios. 3. Justificación del cambio al protocolo de calificación del estándar de referencia. 4. Protocolo de calificación del estándar de referencia actualizado. 5. Resumen de los estudios de estabilidad y resultados o datos de reanálisis para sustentar ampliación de la vida útil del estándar de referencia.

Sistema de envase-cierre

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
24. Cambio en el sistema envase-cierre del envase primario para el almacenamiento y transporte del antígeno.	Ninguna	1, 2, 4, 5	Moderada
	1	1, 3, 5	Menor
Condiciones			
1. El envase primario propuesto es al menos equivalente al envase primario actual respecto a sus propiedades relevantes.			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Información del envase primario propuesto (por ejemplo: descripción, composición, materiales de elaboración de los componentes del envase primario, especificaciones). 2. Datos que demuestran la idoneidad del envase primario (por ejemplo: pruebas de sustancias extraíbles y lixiviables). 3. Resultados que demuestran que el envase primario propuesto es equivalente al envase primario aprobado respecto a sus propiedades relevantes (por ejemplo: resultados de los estudios de transportación o interacción, prueba de sustancias extraíbles y lixiviables). 4. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posterior al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por el fabricante con al menos tres (3) lotes de antígeno a escala comercial fabricados con los cambios propuestos en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con guías internacionales oficialmente reconocidas (ICH o de autoridades catalogadas por la OMS). Los resultados de las pruebas comparativas 			

previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados. El fabricante debe realizar los estudios de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil del antígeno bajo las condiciones de almacenamiento y reportar a la ARCSA (mediante una solicitud de modificación) los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.

5. Tabla comparativa de especificaciones previas y posteriores al cambio.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
25. Cambio en las especificaciones del sistema envase-cierre del envase primario del antígeno, que incluye:			
a. Eliminación de una prueba	1, 2	1, 2	Menor
b. Adición de una prueba	3	1-3	Menor
c. Sustitución de un método analítico	6, 7	1-3	Menor
d. Cambios menores en un método analítico	4-7	1-3	Menor
e. Ampliación de un criterio de aceptación	Ninguna	1-3	Moderada
f. Reducción de un criterio de aceptación	8	1-2	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> Se ha demostrado que la prueba eliminada es redundante con respecto a las pruebas restantes o ésta ya no es un requerimiento farmacopéico. El cambio a la especificación no afecta las propiedades funcionales del componente de cierre del envase y no tiene un impacto potencial en el desempeño del antígeno. El cambio no ocurre por eventos recurrentes suscitados durante la fabricación o debido a problemas de estabilidad. No hay cambio en el criterio de aceptación fuera de los límites aprobados. El método analítico nuevo es del mismo tipo. Los resultados del método validado demuestran que el método analítico nuevo o modificado es equivalente al método analítico aprobado. El método analítico nuevo o modificado mantiene la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad. El cambio está dentro del rango de los criterios de aceptación aprobados para reflejar las nuevas especificaciones farmacopéicas del envase primario. 			
Documentación de soporte			

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Especificaciones actualizadas del sistema envase-cierre del envase primario. 2. Justificación técnica del cambio. 3. Método(s) analítico(s) y validación, cuando corresponda. |
|--|

Estabilidad

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
26. Cambio en la vida útil/tiempo de espera para el antígeno o de un producto intermedio del antígeno, que incluye:			
a. Ampliación	Ninguna	1-5	Moderada
	1-5	1, 2, 5	Menor
b. Reducción	Ninguna	1-5	Moderada
	6	2-4	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Sin cambio en el envase primario ni en las condiciones de almacenamiento del mismo. 2. La vida útil aprobada es de al menos 24 meses. 3. Datos de estabilidad a largo plazo completos cubren la vida útil propuesta de al menos tres (3) lotes a escala comercial. 4. Datos de estabilidad fueron generados de acuerdo con el protocolo de estabilidad aprobado. 5. No se observan cambios significativos en los datos de estabilidad. 6. La reducción en la vida útil no ocurre por eventos recurrentes que surjan durante la fabricación o a causa de problemas de estabilidad (por ejemplo: problemas suscitados durante la fabricación o problemas de estabilidad deben ser reportados para su evaluación) 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Resumen de las pruebas y resultados de los estudios de estabilidad (por ejemplo: protocolos, estudios realizados y resultados obtenidos). 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. 5. Resultados de las pruebas indicativas de estabilidad (por ejemplo: datos completos de estabilidad a largo plazo bajo condiciones de tiempo/temperatura que cubra la vida útil propuesta, de al menos tres (3) lotes de antígeno a escala comercial). Para productos intermedios, datos que demuestren que la ampliación de la vida útil no tiene un impacto negativo en la calidad del antígeno. 			

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
27. Cambio en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación del antígeno, que incluye:			
a. Cambio significativo al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o al compromiso de estabilidad, tal como la eliminación de una prueba, la sustitución de un método analítico, cambio en la temperatura de almacenamiento	Ninguna	1-6	Moderada
	1	1, 2, 4-6	Menor
b. Adición de un tiempo de análisis en el protocolo de estabilidad pos-aprobación	Ninguna	4, 6	Menor
c. Adición de prueba(s) en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación	2	1, 2, 4, 6	Menor
d. Eliminación de un tiempo de análisis en el protocolo de estabilidad post aprobación más allá de la vida útil aprobada	Ninguna	4, 6	Menor
e. Eliminación de un tiempo de análisis del protocolo de estabilidad post-aprobación dentro de la vida útil aprobada	3	4, 6	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Para la sustitución de un método analítico, el nuevo método de análisis mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad. 2. La adición de prueba(s) no se debe a problemas con la estabilidad o a la identificación de nuevas impurezas. 3. La vida útil aprobada del antígeno es al menos de 24 meses. 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Métodos de análisis, si se utilizan nuevos métodos analíticos. 2. Protocolo e informe de validación de los nuevos métodos analíticos. 3. Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestas, según corresponda. 4. Protocolo de estabilidad actualizado posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad. 			

<p>5. Resultados de las pruebas de estabilidad para sustentar el cambio del protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o compromiso de estabilidad (por ejemplo: datos que demuestren mayor fiabilidad de la prueba alternativa); cuando aplique.</p> <p>6. Justificación para el cambio del protocolo de estabilidad posterior a la aprobación.</p>
--

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
28. Cambio en las condiciones de almacenamiento para el antígeno, que incluye:			
a. Adición o cambio de las condiciones de almacenamiento para el antígeno (por ejemplo: ampliación o reducción de un criterio de temperatura)	Ninguna	1-4	Moderada
	1, 2	1-3	Menor
Condiciones			
<p>1. El cambio no debe ser por eventos recurrentes que se susciten durante la fabricación o por problemas de estabilidad.</p> <p>2. El cambio consiste en la reducción de un criterio de temperatura dentro de los rangos aprobados.</p>			
Documentación de soporte			
<p>1. Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestas.</p> <p>2. Protocolo de estabilidad actualizado posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad.</p> <p>3. Justificación del cambio en las condiciones de almacenamiento indicada en la etiqueta.</p> <p>4. Resultados de las pruebas de estabilidad (por ejemplo: datos completos de estabilidad en tiempo/temperatura real, cubriendo la vida útil propuesta, generados en al menos tres (3) lotes a escala comercial).</p>			

2.3.3. Modificaciones al producto terminado

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
29. Cambio en la descripción o composición del producto terminado, que incluye:			
a. Cambio en la formulación sin cambio en la forma farmacéutica, en	Ninguna	1-10	Mayor

<p>el antígeno, ni vía de administración (por ejemplo: polvo liofilizado a líquido, líquido a liofilizado, modificación en la cantidad de algún aditivo, nuevo disolvente para productos liofilizados)</p> <p><i>Nota: El cambio en la formulación no incluye cambios en los antígenos o adyuvantes. Un cambio en el antígeno o adyuvante(s) requiere solicitud de nuevo registro sanitario.</i></p>			
<p>b. Cambio en el volumen de llenado (por ejemplo: misma concentración, diferente volumen)</p>	Ninguna	4, 6, 7, 9, 10	Mayor
	1, 2	4, 6, 7, 10	Moderada
	1-3	4, 6, 10	Menor
<p>c. Adición de una nueva presentación (por ejemplo: adición de una nueva jeringa prellenada donde la presentación aprobada es un vial para vacuna en una presentación líquida)</p>	Ninguna	2-4, 6-10	Mayor
<p>d. Eliminación de una presentación comercial</p>	Ninguna	10, 11	Menor
<p>Condiciones</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. No hay cambios clasificados como Mayores en el proceso de fabricación para el nuevo volumen de llenado. 2. No hay cambio en la dosis recomendada. 3. No hay reducción del volumen de llenado y se mantiene el límite inferior de volumen extraíble. 			
<p>Documentación de soporte</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Datos de caracterización que demuestren que la conformación e inmunogenicidad del antígeno es comparable en la nueva formulación. 2. Fórmula cuali-cuantitativa expresada por unidad de dosis, si hay cambios en la composición o en la dosis. 3. Justificación de los componentes empleados para la fabricación del producto terminado, (por ejemplo: excipientes de elección, compatibilidad 			

- del antígeno con excipientes, lixiviables, compatibilidad con un nuevo sistema envase-cierre).
4. Fórmula cuali-cuantitativa expresada por tamaño de lote, resumen y diagrama de flujo del proceso de fabricación indicando los controles en el proceso y productos intermedios; protocolo e informe de la validación del proceso de fabricación.
 5. Especificación(es), métodos de análisis, validación (cuando aplique) y certificados de análisis, si se proponen nuevos excipientes.
 6. Especificación(es), métodos de análisis, validación (cuando aplique) y certificados de análisis de tres (3) lotes consecutivos a escala comercial.
 7. Especificación(es), métodos de análisis (por ejemplo: lixiviables y extraíbles), validación (cuando aplique) y certificados de análisis del sistema envase-cierre, si alguno de los componentes ha cambiado.
 8. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posterior al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por el fabricante con al menos tres (3) lotes de producto terminado a escala comercial fabricados con los cambios propuestos en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con guías internacionales oficialmente reconocidas (ICH o de autoridades catalogadas por la OMS). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados. El fabricante debe realizar los estudios de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil del producto terminado bajo las condiciones de almacenamiento y reportar a la ARCSA (mediante una solicitud de modificación) los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo; anexar los certificados de análisis y los protocolos resumidos de fabricación de los tres (3) lotes de producto terminado. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
 9. Dependiendo del origen, y en caso que aplique datos de soporte clínicos o una justificación del por qué dichos estudios no son necesarios, si están disponibles.
 10. Proyecto de etiquetas, prospecto y del Resumen de las Características del Producto para su autorización (según corresponda).
 11. Justificación técnica y descripción detallada del cambio propuesto, en formato de tabla comparativa.

Descripción y Composición del Producto Terminado: Cambio del Adyuvante

Nota: El cambio en el tipo/estructura de un adyuvante químico, en el tipo de un adyuvante biológico, o en un componente de un adyuvante biológico requiere una solicitud de nuevo registro sanitario.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
30. Cambio en el adyuvante químico/sintético aprobado, que incluye:			
a. Cambio o adición de un fabricante de un adyuvante químico/sintético	Ninguna	2-6, 9, 10, 13	Mayor
	1-2	5	Moderada
b. Cambio en el proceso de fabricación del adyuvante químico/sintético	Ninguna	3-6, 9, 10	Mayor
c. Cambio en las especificaciones de un adyuvante químico/sintético (incluyendo las pruebas y/o métodos de análisis)	Ninguna	6-10	Moderada
	1, 3	7-8	Menor
31. Cambio en el adyuvante biológico, que incluye:			
a. Cambio o adición de un fabricante de un adyuvante biológico	Ninguna	1-7, 9-12	Mayor
b. Cambio en el proceso de fabricación del adyuvante biológico	Ninguna	1-7, 9-11	Mayor
c. Cambio en las especificaciones de un adyuvante biológico (incluyendo las pruebas y/o los procedimientos analíticos)	Ninguna	6-10	Moderada
	1, 3	7-8	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Cualquier modificación en la especificación de un adyuvante se encuentra dentro de los límites aprobados. (por ejemplo: reducción de los criterios de aceptación) 2. El adyuvante es una sal de aluminio 3. El cambio en una especificación consiste en la adición de una nueva prueba o en un cambio menor en el método de análisis. 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Información del riesgo con respecto a contaminación potencial con agentes adventicios (por ejemplo: el impacto sobre los estudios de depuración viral, riesgo EEB/EET). 			

2. Certificados de análisis y control de los materiales (por ejemplo: materias primas, materiales de partida) usados en la fabricación del adyuvante propuesto.
3. Resumen y diagrama de flujo del proceso de fabricación indicando los controles de proceso, controles de pasos críticos y productos intermedios del adyuvante propuesto.
4. Protocolo e informe de validación del proceso de fabricación del adyuvante.
5. Descripción de las características generales incluyendo: características físicas-químicas, datos de caracterización, especificaciones, certificados de análisis del adyuvante y datos de estabilidad, según sea el caso.
6. Comparación del adyuvante previo y posterior al cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, actividad biológica, pureza, impurezas y contaminantes, según sea el caso. Ocasionalmente pueden requerirse estudios puente/extrapolables clínicos y/o no clínicos cuando los datos de calidad sean insuficientes para establecer una comparación. La extensión y naturaleza de los estudios clínicos y no clínicos deberá determinarse sobre una base caso por caso, tomando en consideración los hallazgos de comparabilidad de calidad, la naturaleza y nivel de conocimiento del adyuvante, la información no clínica y clínica relevante, y aspectos del uso de vacunas.
7. Especificaciones actualizadas propuestas para el adyuvante (y actualización de los métodos analíticos, cuando aplique).
8. Para métodos analíticos nuevos: procedimiento analítico, protocolo e informe de la validación.
9. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, en formato de tabla comparativa, con al menos tres (3) lotes a escala comercial previos y posteriores al cambio del adyuvante. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados.
10. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posteriores al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por el fabricante de al menos tres (3) lotes de producto terminado a escala comercial fabricados con los cambios propuestos en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con guías internacionales oficialmente reconocidas (ICH o de autoridades catalogadas por la OMS). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres Lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
11. Evidencia no clínica y datos clínicos, si aplican.

12. Código del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigente (para laboratorio nacional) o Código de registro del certificado de BPM vigente (para laboratorio farmacéutico extranjero), correspondiente al fabricante del adyuvante.
13. Evidencia de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.

Descripción y Composición de Producto Terminado: Cambio de un Disolvente

***Nota:** Los cambios en disolventes que contienen adyuvantes y/o antígenos son considerados como producto terminado y por lo tanto los cambios correspondientes aplican al producto terminado, no al disolvente.*

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
32. Cambio en el disolvente, que incluye:			
a. Cambio en el proceso de fabricación	Ninguna	1-6	Moderada
	1-3	1-4, 6	Menor
b. Cambio o adición del origen de un disolvente	Ninguna	1-6	Moderada
	1-3	1-3, 6	Menor
c. Cambio de sitio para fabricar el disolvente (misma compañía)	1-2	1, 3, 5, 6	Moderada
d. Adición de una línea de llenado de disolvente	1, 2, 4	1, 3, 5	Menor
e. Adición de un disolvente en una línea de llenado aprobada	1, 2	1, 3, 5	Menor
f. Eliminación de un disolvente	Ninguna	6	Moderada
g. Cambio o adición de un fabricante del disolvente	1-3	1-5	Mayor
h. Eliminación de un fabricante del disolvente	Ninguna	6	Moderada
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> El disolvente es agua para inyección o solución salina (incluyendo soluciones salinas amortiguadoras) (por ejemplo: no incluye un ingrediente con una actividad funcional, tal como un preservativo) y no hay cambio en su composición. Después de la reconstitución, no hay cambio en las especificaciones de producto terminado fuera de límites aprobados. El disolvente propuesto cuenta con autorización para su comercialización en el país de origen. 			

4. La adición de la línea de llenado del disolvente es una instalación de llenado aprobada.
Documentación de soporte
<ol style="list-style-type: none"> 1. Fórmula cuali-cuantitativa, resumen y diagrama de flujo del proceso de fabricación indicando los controles de proceso. 2. Especificación y métodos de análisis actualizados del disolvente propuesto. 3. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, en formato de tabla comparativa, con al menos tres (3) lotes a escala comercial previos y posteriores al cambio del disolvente. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; los resultados históricos son aceptados. 4. Protocolo e Informe de resultados del estudio de estabilidad del producto terminado reconstituido con el nuevo disolvente conforme guías internacionales oficialmente reconocidas (ICH o de autoridades catalogadas por la OMS). 5. Código del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigente (para laboratorio nacional) o Código de registro del certificado de BPM vigente (para laboratorio farmacéutico extranjero), correspondiente al fabricante del disolvente y si aplica de los sitios que intervengan en la fabricación del disolvente. 6. Proyecto de etiquetas, prospecto y Resumen de las Características del Producto para su autorización (según corresponda).

Fabricación

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
33. Cambios en las instalaciones del sitio de fabricación/ fabricante del producto terminado, que incluye:			
a. Cambio o adición de un sitio de fabricación/fabricante del producto terminado, que incluye todas las etapas del proceso hasta el acondicionamiento primario	Ninguna	1-7, 9	Mayor
	1-5	1-3, 5-9	Moderada
b. Cambio o adición de un sitio de acondicionamiento secundario, etiquetado,	2, 3	1-3,9	Moderada

almacenamiento o distribución			
c. Eliminación de un sitio de fabricación para producto terminado	Ninguna	9	Moderada
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. El sitio propuesto es un área para formulación y llenado del producto en el sitio de fabricación aprobado. 2. Sin cambio en la composición, forma farmacéutica, proceso de fabricación y especificación del producto terminado. 3. Sin cambio en el sistema envase-cierre ni en las condiciones de almacenamiento. 4. Se utiliza el mismo proceso de fabricación validado. 5. El producto recién introducido en las áreas propuestas corresponde a la misma familia o clasificación terapéutica de aquellos ya aprobados en el lugar y se usa el mismo proceso y equipo de llenado. 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Nombre de la razón social, domicilio y responsabilidad del sitio de fabricación propuesto que involucra fabricación y pruebas. 2. Código del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigente del laboratorio farmacéutico nacional (para productos de fabricación nacional) o Código de registro del certificado de BPM vigente del laboratorio farmacéutico extranjero (para productos de fabricación extranjera) de los sitios que intervengan en la fabricación (si aplica). 3. Resumen y diagrama de flujo comparativo del proceso de fabricación/ acondicionamiento del sitio previamente autorizado y el solicitado, indicando los pasos críticos y/o confirmación de que el proceso de fabricación de producto terminado no ha cambiado (cuando aplique). 4. Descripción comparativa del proceso de fabricación si es distinto del proceso aprobado e información acerca de los controles desarrollados en las etapas críticas del proceso de fabricación y sobre los productos intermedios de producto terminado propuesto. 5. Protocolo e informe del estudio de la validación del proceso. Los datos deben incluir las condiciones de transporte entre los sitios (si aplica). 6. Descripción de lotes y resumen comparativo de resultados cuantitativos previos y posteriores al cambio de las pruebas realizadas, de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial de producto terminado. No es necesario generar de manera concurrente los resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados históricos son aceptados. Los diseños de análisis reducidos niveles extremos (bracketing); puede ser aceptable cuando se justifique. 7. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posteriores al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por el fabricante de al menos tres (3) lotes de 			

producto terminado a escala comercial fabricados con los cambios propuestos en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con guías internacionales oficialmente reconocidas (ICH o de autoridades catalogadas por la OMS). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados. El fabricante debe realizar los estudios de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil bajo las condiciones de almacenamiento y reportar a la ARCSA (mediante una solicitud de modificación) los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo; anexar los certificados de análisis y los protocolos resumidos de fabricación de los tres (3) lotes de producto terminado. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.

8. Justificación que las áreas de formulación y llenado propuestos son equivalentes a las previamente autorizadas.
9. Proyecto de etiquetas, prospecto y Resumen de las Características del Producto para su autorización (según corresponda).

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
34. Cambios en el proceso de fabricación de producto terminado, que incluye:			
a. Aumento del tamaño de lote del proceso de fabricación en la etapa de formulación/llenado	1-4	1-6	Moderada
b. Adición o cambio de equipo (por ejemplo: tanque de formulación, portafiltros, línea de llenado y liofilizador), (véase Modificación No. 13, Cambio en el equipo utilizado en el proceso de fabricación de antígenos)	Ninguna	1-8	Moderada
	5	2, 3, 7-9	Menor
c. Adición de un tamaño de lote limitado por la escala aprobada o disminución del tamaño de lote	1-4	1-4	Menor
d. Adición de una nueva etapa de fabricación (por ejemplo: filtración)	3	1-6	Moderada

<p>Condiciones</p> <ol style="list-style-type: none">1. La escala propuesta usa un equipo similar/comparable al aprobado (Nota: <i>El cambio en el tamaño del equipo no se considera como el uso de un equipo similar/comparable</i>).2. Cualquier cambio en el proceso de fabricación y/o de los controles durante el proceso son solo aquellos necesarios por el cambio en el tamaño del lote (por ejemplo: utilizan la misma formulación, controles y Procedimientos Operativos Estandarizados).3. Los cambios no son resultado de acontecimientos que se repiten durante la fabricación ni por problemas con la estabilidad.4. No hay cambios en el principio de los procedimientos de esterilización del producto final.5. El cambio de equipo se considera "igual por igual" si no hay cambio en la capacidad, principios de operación y material del equipo propuesto que está en contacto con el producto.
<p>Documentación de soporte</p> <ol style="list-style-type: none">1. Descripción comparativa del proceso de fabricación si es distinto del proceso aprobado e información acerca de los controles desarrollados en las etapas críticas del proceso de fabricación y sobre los productos intermedios del producto terminado propuesto.2. Información de las pruebas de control realizadas durante el proceso, según sea el caso.3. Protocolo e informe de los estudios de validación de procesos (por ejemplo: los medios de llenado) según sea el caso.4. Descripción de lotes y resumen comparativo de resultados cuantitativos previos y posteriores al cambio de las pruebas realizadas, de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial de producto terminado. No es necesario generar de manera concurrente los resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados históricos son aceptados. Los diseños de análisis reducidos niveles extremos (bracketing); puede ser aceptable cuando se justifique.5. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posteriores al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por el fabricante de al menos tres (3) lotes de producto terminado a escala comercial fabricados con los cambios propuestos en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con guías internacionales oficialmente reconocidas (ICH o de autoridades catalogadas por la OMS). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados. El fabricante debe realizar los estudios de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil bajo las condiciones de almacenamiento y reportar a la ARCSA (mediante una solicitud de modificación) los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo; anexar los certificados de análisis y los

protocolos resumidos de fabricación de los tres (3) lotes de producto terminado. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.

6. Información sobre lixiviables y extraíbles, según sea el caso.
7. Información sobre el equipo nuevo y comparación de las similitudes y diferencias con respecto a los principios de operación y especificaciones entre el equipo nuevo y el reemplazado.
8. Información que demuestre la recalificación del equipo o recalificación del cambio.
9. Justificación para considerar los equipos como similares o comparables si aplica.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
35. Cambio en los controles (pruebas en proceso y/o criterios de aceptación) aplicados durante el proceso de fabricación o sobre productos intermedios, que incluye:			
a. Reducción de límites en el proceso	2, 3, 7	1, 5	Menor
b. Adición de nuevas pruebas y límites en el proceso	2, 3, 8, 9	1-6, 8	Menor
c. Eliminación de una prueba no significativa en el proceso	2-4	1, 5, 7	Menor
d. La ampliación de límites aprobados en proceso	Ninguna	1- 6, 8, 9	Mayor
	1-3	1,5,6,8,9	Moderada
e. Eliminación de una prueba en el proceso que tenga un efecto significativo en la calidad global de producto terminado	Ninguna	1, 5, 6, 8	Mayor
f. Adición o cambio de una prueba en el proceso como resultado de un problema de seguridad o calidad	Ninguna	1- 6, 8	Moderada
36. Cambio de sitio donde se llevan a cabo las pruebas de control en proceso	1-3, 5, 6	10	Menor

Condiciones
<ol style="list-style-type: none">1. Sin cambios en las especificaciones que estén fuera de los límites aprobados del producto terminado.2. Sin cambio en el perfil de impurezas fuera de los límites aprobados del producto terminado.3. El cambio no se necesita por 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, cualquier característica física crítica o pureza microbiana).5. El método de análisis remplazado mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad, si aplica.6. No hay cambios en los límites de control durante el proceso que estén fuera de los límites aprobados.7. El método de análisis permanece igual, o los cambios en el método son menores.8. Ningún método de prueba se refiere a un método novedoso no normalizado o a un método normalizado utilizado de forma novedosa.9. El nuevo método de prueba no es un método biológico/inmunológico/inmunoquímico o fisicoquímico o un método que utilice un reactivo biológico (no incluye métodos microbiológicos estándar de la farmacopea).
Documentación de soporte
<ol style="list-style-type: none">1. Información aprobada sobre los controles utilizados en las etapas críticas del proceso de fabricación y en los intermediarios del antígeno propuesto.2. Especificación actualizada del producto terminado si ha sido cambiada.3. Métodos analíticos, si aplica.4. Protocolo e informe de resultados de la validación del método analítico, si aplica.5. Tabla comparativa o descripción de las pruebas actuales y propuestas en el proceso, si aplica.6. Descripción de lotes y resumen comparativo de resultados cuantitativos de las pruebas de liberación y en proceso previo y posterior al cambio de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial de producto terminado (deberá proporcionarse el certificado de análisis). No es necesario generar de manera concurrente los resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados históricos relevantes de pruebas son aceptables.7. Justificación o evaluación del riesgo que demuestre que el atributo no es significativo.8. Justificación de las nuevas pruebas y límites en proceso.9. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posteriores al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por el fabricante de al menos tres (3) lotes de producto terminado a escala comercial fabricados con los cambios propuestos en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado,

de conformidad con guías internacionales oficialmente reconocidas (ICH o de autoridades catalogadas por la OMS). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados. El fabricante debe realizar los estudios de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil bajo las condiciones de almacenamiento y reportar a la ARCSA (mediante una solicitud de modificación) los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo; anexar los certificados de análisis y los protocolos resumidos de fabricación de los tres (3) lotes de producto terminado. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.

10. Evidencia de que el nuevo sitio cumple con Buenas Prácticas de Manufactura o Buenas Prácticas de Laboratorio, según aplique.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
37. Cambios en las especificaciones utilizadas para liberar excipientes, que incluyen:			
<i>Nota: Excluyen adyuvantes. Para cambios en el adyuvante ver modificaciones 30 y 31</i>			
a. Eliminación de una prueba	5, 8	1, 3	Menor
b. Adición de una prueba	4	1-3	Menor
c. Reemplazo de un método analítico	1-3	1, 2	Menor
d. Cambios menores a un método analítico aprobado	Ninguna	1, 2	Menor
e. Cambio de un método analítico interno por un método analítico reconocido farmacopéico	Ninguna	1, 2	Menor
f. Ampliación de un criterio de aceptación	Ninguna	1, 3	Moderada
g. Reducción de un criterio de aceptación	3, 4, 6, 7	1	Menor
Condiciones			
1. Los resultados de la validación del método demuestran que el método analítico propuesto es equivalente al método previamente aprobado. 2. El método de análisis que reemplaza al anterior mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad.			

<ol style="list-style-type: none"> 3. El cambio está dentro del rango de los criterios de aceptación aprobados o se ha hecho para reflejar nuevas especificaciones en la monografía farmacopéica para el excipiente. 4. Los criterios de aceptación para solventes residuales están dentro de los límites de aceptación reconocidos o aprobados, (por ejemplo: dentro de los límites de la Guía ICH para solventes residuales Clase 3 o requerimientos farmacopéicos). 5. Se demuestra que la prueba eliminada es redundante con respecto a las pruebas restantes o no es un requerimiento farmacopéico. 6. El método de análisis permanece igual o los cambios en la prueba de análisis son menores. 7. El cambio no resulta de eventos inesperados que surgen durante la fabricación, por ejemplo: nuevas impurezas no validadas; cambio en los límites de impurezas totales. 8. Tener un método de análisis alternativo previamente autorizado para las especificaciones de atributos y pruebas.
<p>Documentación de soporte</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Especificaciones actualizadas de los excipientes. 2. Resultados equivalentes entre los métodos analítico internos y los farmacopéicos cuando se utiliza un estándar farmacopéico reconocido en un método de análisis interno. 3. Justificación de las especificaciones propuestas para excipientes (por ejemplo: demostrar la aplicabilidad de la monografía para el control del excipiente y el impacto potencial en el desempeño del producto terminado).

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
38. Cambio en la fuente de un excipiente de origen vegetal o sintético a humano o animal, que pueda ocasionar un riesgo viral o un riesgo de transmitir agentes EEB/EET	Ninguna	2-7	Mayor
39. Cambio en la fuente de un excipiente con riesgo de EET (por ejemplo: animal) a una fuente vegetal o sintética.	Ninguna	1, 3, 5, 6	Moderada
40. Cambio en la fuente de un excipiente con riesgo	5, 6	2-7	Menor

de EEB/EET a otra fuente con igual riesgo			
41. Cambio en la fabricación de un excipiente biológico. <i>Nota: Se excluyen los adyuvantes biológicos. Para cambios en el adyuvante ver modificación 30 y 31</i>	Ninguna	2-7	Mayor
	2	2-7	Moderada
	1, 2	2-7	Menor
42. Cambio de fabricante de excipientes derivados de plasma (por ejemplo: seroalbúmina humana).	Ninguna	3-8	Mayor
	3, 4	5, 6, 9	Moderada
43. Cambio de fabricante de excipientes de origen no biológico o de origen biológico (excluyendo excipientes derivados de plasma). <i>Nota: Se excluyen los adyuvantes. Para cambios en el adyuvante ver modificaciones 30 y 31.</i>	Ninguna	2, 3, 5-7	Moderada
	1, 5, 6	3	Menor (para los de origen no biológico)
44. Cambio en el sitio donde se efectúan las pruebas de control de calidad de los excipientes.	1	10	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. No hay cambios en las especificaciones de excipiente o producto terminado fuera de los límites aprobados. 2. El cambio no corresponde a excipientes derivados del plasma humano. 3. El nuevo excipiente derivado de plasma humano del nuevo fabricante es un producto ya aprobado por la Autoridad Sanitaria del país de origen y no ha modificado su proceso de fabricación desde su última aprobación. 4. El excipiente no influye en la estructura/conformación del antígeno. 5. La fuente de riesgo de EEB/EET está cubierta por el certificado de conformidad y su riesgo es menor o igual al del material previamente aprobado. 6. El excipiente nuevo no requiere de evaluación de los datos de seguridad viral. 			
Documentación de soporte			

1. Declaración emitida por el fabricante en el que indique que el origen del excipiente es totalmente vegetal o sintético.
2. Descripción de la fuente del excipiente (por ejemplo: especies animales, país de origen) y las etapas de su procesamiento para minimizar la exposición al riesgo de EEB/EET.
3. Datos de comparabilidad del excipiente propuesto con el excipiente aprobado, en términos de la caracterización fisicoquímica y perfil de impurezas.
4. Resumen y diagrama de flujo del proceso de fabricación y sus controles de las etapas críticas, incluir los productos intermedios del excipiente propuesto.
5. Descripción de lotes y resumen comparativo de los resultados cuantitativos de las pruebas realizadas, de al menos tres (3) lotes a escala comercial del excipiente propuesto.
6. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos realizadas por el fabricante, de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado, previos y posteriores al cambio, en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con guías internacionales oficialmente reconocidas (ICH o de autoridades catalogadas por la OMS). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados. El fabricante debe realizar los estudios de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil bajo las condiciones de almacenamiento y reportar a la ARCSA (mediante una solicitud de modificación) los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo; anexar los certificados de análisis y los protocolos resumidos de fabricación de los tres (3) lotes de producto terminado. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
7. Información de la evaluación del riesgo con respecto a la contaminación potencial con agentes adventicios (Por ejemplo: impacto en los estudios de depuración viral, riesgo de EEB/EET) incluyendo la documentación de seguridad viral, si es necesario.
8. Los datos completos del proceso de fabricación y seguridad clínica, para sustentar el uso del excipiente propuesto derivado de plasma humano.
9. Carta del fabricante certificando que no se hicieron cambios al excipiente derivado de plasma, comparado con el excipiente actualmente aprobado.
10. Evidencia de que el nuevo sitio cumple con Buenas Prácticas de Manufactura o Buenas Prácticas de Laboratorio, según aplique.

Control de producto terminado

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
45. Cambios que afectan las pruebas de control de calidad de producto Terminado (liberación y estabilidad), que incluyen:			
a. Transferencia de pruebas de control de calidad de métodos no farmacopéicos a un nuevo sitio o a diferentes instalaciones dentro del mismo sitio aprobado	Ninguna	1-3	Moderada
b. Transferencia de pruebas de control de calidad de métodos farmacopéicos a un nuevo sitio	1	1, 3	Menor
Condiciones			
1. Las pruebas de control de calidad transferidas, no incluyen ensayo de potencia o bioensayo.			
Documentación de soporte			
1. Informe de la transferencia de tecnología del(os) método(s) analítico(s). 2. Protocolo e Informe de validación del método de análisis. 3. Evidencia de que el nuevo sitio cumple con Buenas Prácticas de Manufactura o Buenas Prácticas de Laboratorio, según aplique.			

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
46. Cambio en las especificaciones para liberar el producto terminado, que incluye:			
a. Eliminación de una prueba	11	1, 7, 8	Mayor
b. Adición de una prueba	1, 2, 9	1-3, 7	Menor
c. Cambio en las especies animales/cepas de una prueba (por ejemplo: nuevas especies/cepas, animales de diferente edad, nuevo proveedor con el cual el genotipo del	Ninguna	4, 9	Moderada

animal no puede ser confirmado)			
d. Cambio de un método analítico	Ninguna	1-3, 5, 6	Moderada
e. Cambios menores a un método de análisis aprobado	3-6	2, 6	Menor
f. Cambio de un método de análisis interno a un método de análisis farmacopéico	3, 6	1-3	Menor
g. Ampliación de un criterio de aceptación	11	1, 7-8	Moderada
h. Reducción de un criterio de aceptación	7-10	1	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Sin cambio en las especificaciones/criterios que estén fuera de los límites aprobados para los ensayos. 2. La adición de una prueba no es para monitorear nuevas impurezas. 3. Sin cambio en los criterios que estén fuera de los límites aprobados. 4. El método de análisis es el mismo (por ejemplo: cambio en la longitud de la columna o temperatura, pero no un tipo diferente de columna o método) y no son detectadas nuevas impurezas. 5. El método de análisis modificado mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad. 6. El cambio no concierne a la prueba de potencia. 7. El cambio está dentro de los criterios de aceptación aprobados. 8. Los criterios de aceptación para solventes residuales están dentro de los límites de aceptación reconocidos o aprobados, (por ejemplo: con los límites de ICH para solventes residuales Clase 3 o requerimientos farmacopéicos). 9. El cambio no resulta de eventos inesperados que surgen durante la fabricación (por ejemplo: nuevas impurezas no evaluadas; en el límite de impurezas totales). 10. El método de análisis permanece igual, o los cambios en el método de análisis son menores. 11. Sin cambio en el proceso de fabricación. 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Especificaciones propuestas del producto terminado. 2. Métodos de análisis cuando éstos sean nuevos. 3. Protocolo e Informe resultados de la validación del método de análisis cuando éstos sean nuevos. 4. Datos que demuestren que los cambios de animales dan resultados comparables con los obtenidos con los animales previamente autorizados. 			

5. Descripción de lotes y resumen comparativo de los resultados cuantitativos de las pruebas realizadas, de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado; anexar certificados de análisis.
6. Justificación de los cambios de los métodos analíticos propuestos para producto terminado (por ejemplo: demostrar la aplicabilidad del método analítico para controlar el producto terminado, incluyendo los productos de degradación) o por el cambio de las especificaciones propuestas para producto terminado (por ejemplo: Demostración de la idoneidad del criterio de aceptación revisado para controlar el producto final).
7. Justificación de la eliminación de la prueba (por ejemplo: demostración de la idoneidad de la especificación revisada para controlar el producto final).
8. Justificación y evidencia de que la consistencia del control de calidad y el proceso de fabricación se mantienen.
9. Certificado correspondiente de uso idóneo (por ejemplo: certificado de salud de los animales emitido por la autoridad correspondiente).

Estándares o materiales de referencia

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
47. Calificación de un nuevo estándar de referencia frente a un nuevo estándar primario internacional	Ninguna	1, 2	Moderada
48. Cambio en el estándar de referencia de uso interno (sin relación con un estándar internacional) a un estándar farmacopéico o internacional.	Ninguna	1, 2	Moderada
49. Calificación de un lote nuevo del estándar de referencia contra el estándar de referencia aprobado (incluyendo la calificación de un lote nuevo del estándar secundario de referencia contra el estándar primario aprobado).	1	2	Menor

50. Cambio del protocolo de calificación del estándar de referencia	Ninguna	3, 4	Moderada
51. Ampliación de la vida útil del estándar de referencia	2	5	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. La calificación de un nuevo estándar de referencia es acorde con el protocolo aprobado. 2. La ampliación de la vida útil es acorde con el protocolo aprobado. 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Justificación para el cambio en el estándar de referencia. 2. Información que demuestre la calificación de los estándares o materiales de referencia propuestos (por ejemplo: origen, caracterización, certificado de análisis, datos de comparación) y la etiqueta que refleje éstos cambios. 3. Justificación del cambio al protocolo de calificación del estándar de referencia. 4. Protocolo de calificación del estándar de referencia, actualizado. 5. Resumen de los estudios de estabilidad y resultados o datos de reanálisis para soportar los datos de la ampliación de la vida útil del estándar de referencia. 			

Sistema envase – cierre

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
52. Cambio del sistema de cierre del envase primario (por ejemplo: nuevo recubrimiento, adhesivo, tapón o tipo de vidrio) <i>Nota: la adición de un nuevo sistema envase-cierre (por ejemplo: la adición de una jeringa prellenada cuando la presentación actualmente aprobada es solo un vial) se considera un cambio de presentación; ver modificación 29.c</i>	Ninguna	1-7	Mayor
	1-3	3	Moderada
53. Cambio de un envase reusable a desechable sin	Ninguna	1, 3, 6	Moderada

cambios en el material de contacto con el producto (por ejemplo: cambio de una pluma reusable a una pluma desechable).			
54. Eliminación de un sistema envase cierre	Ninguna	1	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. No hay cambios en el material del sistema envase - cierre 2. No hay cambios en la dimensión o forma del sistema envase-cierre 3. El cambio se realiza para mejorar la calidad del envase sin modificar el material de contacto del producto (por ejemplo: aumento del grosor del vidrio). 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Proyecto de etiquetas, prospecto y Resumen de las Características del Producto para su autorización (según corresponda). 2. Para productos estériles, protocolo e informe del estudio de validación del proceso de esterilización. 3. Descripción, especificaciones y métodos de análisis, del sistema envase-cierre propuesto, según corresponda (por ejemplo: descripción, materiales de construcción de los componentes de empaque primarios/secundarios, especificaciones) 4. Certificados de análisis del envase primario propuesto, resultados de las pruebas de hermeticidad/fuga, lixiviación de sustancias indeseables, la compatibilidad con el producto, y de la toxicidad y pruebas de reactividad biológica. 5. Resumen comparativo de los resultados cuantitativos de las pruebas realizadas, de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial de producto terminado, previos y posteriores al cambio del envase primario. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; los resultados históricos relevantes de la prueba son aceptables. El diseño de análisis reducidos de categoría o niveles extremos (bracketing); puede ser aceptable cuando se justifique. 6. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos realizadas por el fabricante, de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado, previos y posteriores al cambio del envase primario, en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con guías internacionales oficialmente reconocidas (ICH o de autoridades catalogadas por la OMS). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados. El fabricante debe realizar los estudios de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil bajo las condiciones de almacenamiento y reportar a la ARCSA (mediante una 			

solicitud de modificación) los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo; anexas los certificados de análisis y los protocolos resumidos de fabricación de los tres (3) lotes de producto terminado. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.

7. Información que demuestre la conveniencia del sistema envase-cierre propuesto con respecto a sus propiedades relevantes (por ejemplo: resultados del último estudio del llenado aséptico, resultados de transporte y/o estudios de interacción que demuestran la preservación de la integridad de la vacuna y el mantenimiento de la esterilidad de los productos estériles, el mantenimiento de la esterilidad en envase multidosis, pruebas de usuario, etc.).

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
55. Cambio de fabricante del envase primario, que involucra:			
a. Cambio o adición de un fabricante	1, 2	1- 5, 7	Moderada
b. Eliminación de un fabricante	Ninguna	6, 7	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. No cambia el tipo de envase primario referente a la composición, forma, dimensiones o el proceso de esterilización del envase primario o para sus componentes. 2. No cambia las especificaciones fuera de los límites aprobados del envase primario o de sus componentes. 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Descripción, composición, especificaciones, métodos y certificados de análisis del envase primario emitidos por el nuevo fabricante. 2. Datos que demuestren la aplicabilidad del envase primario propuesto (por ejemplo: pruebas lixiviables y extraíbles). 3. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos realizadas por el fabricante, de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado, previos y posteriores al cambio del envase primario, en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con guías internacionales oficialmente reconocidas (ICH o de autoridades catalogadas por la OMS). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados. El fabricante debe realizar los estudios de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil bajo las condiciones de almacenamiento y reportar a la ARCSA (mediante una 			

solicitud de modificación) los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo; anexar los certificados de análisis y los protocolos resumidos de fabricación de los tres (3) lotes de producto terminado. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.

4. Carta del titular del Registro Sanitario certificando que no hay cambios en el envase primario.
5. Certificado de análisis para el envase suministrado por el nuevo proveedor y comparación con el certificado de análisis del envase aprobado.
6. Carta del titular del Registro Sanitario en la que notifica la eliminación de un fabricante del envase primario.
7. Proyecto de etiquetas, prospecto y Resumen de las Características del Producto para su autorización (según corresponda).

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
56. Cambio en las especificaciones usadas para liberar un componente del envase primario o un componente funcional del empaque secundario, que involucra:			
a. Eliminación de una prueba	1, 2	1, 2	Menor
b. Adición de una prueba	3	1, 2	Menor
c. Sustitución de un método de análisis	6, 7	1-3	Menor
d. Cambios menores a un método de análisis	4-7	1-3	Menor
e. Ampliación de un criterio de aceptación	Ninguna	1, 2	Moderada
f. Reducción de un criterio de aceptación	8	1	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. La prueba eliminada ha demostrado ser redundante con respecto a las pruebas restantes o ya no es un requerimiento farmacopéico. 2. El cambio en las especificaciones no afecta las propiedades funcionales de los componentes de sistema envase-cierre, ni resulta un impacto potencial en el funcionamiento del producto terminado. 3. El cambio no ocurre por eventos recurrentes originados durante la fabricación o por problemas de estabilidad. 4. No hay cambio en los criterios de aceptación fuera de los límites aprobados. 5. El nuevo método de análisis es del mismo tipo. 			

<ol style="list-style-type: none"> 6. Los resultados de la validación del método analítico, demuestran que el método de análisis nuevo o modificado, es al menos equivalente al método de análisis aprobado. 7. El método de análisis nuevo o modificado mantiene o afina la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad. 8. El cambio está dentro de los límites aprobados o ha sido hecho para reflejar las nuevas especificaciones de la monografía farmacopéica para los componentes del sistema envase-cierre.
Documentación de soporte
<ol style="list-style-type: none"> 1. Actualización de las especificaciones propuestas para liberar un componente del envase primario o un componente funcional del empaque secundario. 2. Justificación del cambio en la especificación de un componente primario del sistema envase-cierre. 3. Descripción del método de análisis y si aplica su validación.

Estabilidad

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
57. Cambio en la vida útil del producto terminado, que incluye:			
a. Ampliación (incluye la vida útil de producto terminado, una vez abierto y para reconstitución)	Ninguna	1-5	Moderada
b. Reducción (incluye la vida útil de producto terminado, una vez abierto y para reconstitución)	Ninguna	1-5	Moderada
Condiciones			
Ninguna			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Condiciones de almacenamiento propuestas y vida útil, según corresponda. 2. Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación actualizado. 3. Justificación del cambio solicitado. 4. Resultados de las pruebas de estabilidad en tiempo real y a temperatura real, que cubran la vida útil propuesta, generados en al menos tres (3) lotes a escala comercial. 5. Proyecto de etiquetas, prospecto y Resumen de las Características del Producto para su autorización (según corresponda). 			

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
58. Cambio en el protocolo de estabilidad del producto terminado posterior a la aprobación, que incluye:			
a. Cambio al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o compromiso de estabilidad, tal como eliminación de una prueba, reemplazo de un procedimiento analítico, o cambio en la temperatura de almacenamiento	Ninguna	1-6	Moderada
b. Adición de tiempo(s) de muestreo en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación	Ninguna	4, 6	Menor
c. Adición de prueba(s) en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación	1	4, 6	Menor
d. Eliminación de tiempo(s) de muestreo en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación más allá del tiempo de vida útil aprobado	Ninguna	4, 6	Menor
e. Eliminación de tiempo(s) de muestreo en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación dentro del tiempo de vida útil aprobado	2	4, 6	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. La adición de prueba(s) no se debe a problemas de estabilidad o a la identificación de nuevas impurezas. 2. La vida útil aprobada del producto terminado es de al menos 24 meses. 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Especificación, métodos de análisis, si se utilizan nuevos métodos analíticos. 2. Protocolo e informe del estudio de validación, si se utilizan nuevos métodos analíticos. 3. Condiciones propuestas de almacenamiento y/o de vida útil, según corresponda. 			

4. Actualización del protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o compromiso de estabilidad.
5. Si procede, los resultados de la prueba de estabilidad para sustentar el cambio al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o compromiso de estabilidad (Por ejemplo, datos que muestran una mayor fiabilidad de la prueba alternativa).
6. Justificación del cambio al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o compromiso de estabilidad.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
59. Cambio en las condiciones de almacenamiento etiquetadas en el producto terminado, disolvente o producto reconstituido, que involucra:			
a. Adición o cambio de las condiciones de almacenamiento de producto terminado, disolvente o vacuna reconstituida	Ninguna	1-5	Moderada
b. Adición de una leyenda precautoria (por ejemplo: No congelar)	Ninguna	1-5	Moderada
c. Eliminación de una leyenda precautoria (por ejemplo: no congelar)	Ninguna	1-5	Moderada
Condiciones			
Ninguna.			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Proyecto de etiquetas, prospecto y Resumen de las Características del Producto para su autorización (según corresponda). 2. Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestos. 3. Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad actualizados. 4. Justificación del cambio en la etiqueta de la declaración de las condiciones de almacenamiento o leyendas precautorias. 5. Protocolo e informe de estudios de estabilidad bajo los parámetros indicativos de estabilidad, de al menos tres lotes de producto terminado a escala comercial en condiciones de almacenamiento a largo plazo que cumpla el periodo de vida útil propuesta, anexando protocolo resumido de fabricación y evidencia analítica. 			

2.4. Requisitos para las modificaciones de complejidad alta (mayor), media (moderada) o baja (menor) relacionadas con la seguridad y eficacia de la vacuna

En algunos casos puede requerirse información de seguridad y eficacia que comparan el uso clínico de la vacuna aprobada con la modificación solicitada. Tales estudios, a menudo referidos como estudios clínicos de extrapolación/estudios puente, son estudios clínicos en los cuales un parámetro de interés (por ejemplo: formulación, esquema de dosificación, grupo etario) se compara directamente contra una versión modificada del mismo parámetro, a través del efecto del desempeño clínico del producto. La comparación de los resultados de los estudios de la evaluación de inmunogenicidad y seguridad (por ejemplo: la evaluación de la seroprotección mediante el conteo de titulación de anticuerpos y la tasa de eventos adversos) frecuentemente constituyen los objetivos primarios en estos estudios clínicos. Si la respuesta inmune y el perfil de seguridad no son inferiores, la seguridad y eficacia de la vacuna puede ser inferida. Adicionalmente, se podrá presentar la “Evidencia de la Vida Real” y “Datos de la Vida Real” como complemento a los estudios clínicos.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
1. Cambio de la indicación terapéutica:			
a. Adición de una nueva indicación terapéutica (por ejemplo: prevención de una enfermedad no especificada previamente)	Ninguna	1-6	Mayor
b. Modificación de una indicación aprobada (por ejemplo: ampliación del grupo etario).	Ninguna	1-6	Mayor
c. Eliminación de una indicación terapéutica	Ninguna	1, 4, 6	Moderada
2. Cambio en la dosis recomendada y/o esquema de dosificación:			
a. Adición de un nuevo esquema de vacunación (por ejemplo: adición de esquemas de vacunación acelerados)	Ninguna	1-5	Mayor
b. Adición del esquema de vacunación existente (por ejemplo: adición de una dosis de refuerzo)	Ninguna	1-5	Mayor
c. Modificación del esquema de vacunación existente (por ejemplo: cambio del intervalo de	Ninguna	1-5	Mayor

tiempo recomendado para las vacunas de refuerzo)			
3. Adición de la información sobre diseminación y transmisión	Ninguna	1-4	Mayor
4. Adición de información para la administración concomitante con otras vacunas o medicamentos	Ninguna	1-5	Mayor
5. Cambios en las medidas existentes de manejo de riesgo			
a. Inclusión de grupos de riesgo específicos (por ejemplo: mujeres embarazadas o pacientes inmunocomprometidos)	Ninguna	1, 3	Mayor
b. Eliminación de una contraindicación (por ejemplo: uso en mujeres embarazadas)	Ninguna	1-4	Mayor
c. Inclusión de una vía de administración	Ninguna	1-4, 6	Mayor
6. Cambios en la seguridad:			
a. Adición de una contraindicación	1	1-5	Menor
b. Adición de leyenda de advertencia	1	1-5	Menor
Condiciones			
1. Urgente y requiere una rápida implementación.			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> Justificación técnica y descripción detallada del cambio propuesto, empleando el formato de tabla comparativa. Actualización de estudios clínicos, estudios clínicos post-comercialización, resultados en seguridad y eficacia. En casos debidamente justificados se aceptarán los informes de los estudios clínicos que hayan culminado la fecha de finalización primaria, conforme su protocolo aprobado por la autoridad competente del país donde se realizó dicho estudio. Adicionalmente, se podrá presentar la “Evidencia de la Vida Real” y “Datos de la Vida Real” como complemento a los estudios clínicos. Resumen de los métodos utilizados y de los estudios realizados para evaluar el efecto del cambio en la seguridad o eficacia de la vacuna o el reporte de análisis de los resultados de los estudios realizados. Etiquetas, prospecto y Resumen de las Características del Producto previamente autorizados y las versiones actualizadas para su posterior autorización. 			

- 5. Plan de Manejo de Riesgos, actividades adicionales de Farmacovigilancia y/o Minimización del Riesgos o las observaciones que indique el Centro Nacional de Farmacovigilancia, según corresponda.
- 6. Secciones del CTD impactadas por la modificación, según corresponda.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
7. Modificación en la información administrativa del etiquetado, prospecto y del Resumen de las Características del Producto			
a. Cambio de la razón social del titular del registro sanitario	1, 2	1-5	Menor
b. Cambio de la razón social del titular del producto	1, 2	1, 5, 6, 7	Menor
c. Cambio de la razón social del fabricante del producto terminado o del acondicionador	1, 2	1, 2, 3, 5, 6, 8	Menor
d. Cambio de la razón social del fabricante del IFA	1, 2	1, 5, 6, 8	Menor
e. Cambio del titular del registro sanitario (cesión de derechos)	1, 2	1, 2, 9, 10	Menor
f. Cambio de titular del producto	1, 2	1, 6, 7, 11	Menor
g. Actualización de la información existente sobre la literatura de referencia bibliográfica (sin agregar o eliminar)	1, 2	1-3	Menor
Condiciones			
1. Cambios que no requieren datos clínicos de eficacia, seguridad o datos de farmacovigilancia intensiva.			
2. Sin cambios en el sitio de fabricación y condiciones de calidad.			
Documentación de soporte			
1. Justificación técnica y descripción detallada del cambio propuesto.			
2. Proyecto de etiquetas interna y externa (según corresponda) para su autorización.			
3. Prospecto y Resumen de las Características del Producto actualizados (según corresponda) para su autorización.			
4. Poder del titular del producto al titular del registro sanitario con la nueva razón social, legalizado (notariado) o apostillado / consularizado (únicamente para documentos extranjeros).			
5. Escritura pública o documento equivalente en el que se indique el cambio de la razón social emitido por la autoridad competente del país de origen del titular del producto, del fabricante del IFA, del producto terminado o del acondicionador, legalizada (notarizada) y apostillado / consularizado (únicamente para documentos extranjeros).			

6. Certificado de Producto Farmacéutico actualizado, cuando aplique. El Certificado debe estar apostillado o consularizado salvo las excepciones descritas en el Art. 12 de la Resolución ARCSA-DE-2024-049-DASP.
7. Poder del titular del producto actualizado, al titular del registro sanitario vigente, legalizado (notariado) o apostillado / consularizado (únicamente para documentos extranjeros).
8. Código del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura actualizado (para laboratorio nacional) o Código de registro del certificado de BPM actualizado (para laboratorio farmacéutico extranjero).
9. Poder del titular del producto al nuevo solicitante del registro sanitario, revocando el poder al anterior solicitante, legalizado (notariado) o apostillado / consularizado (únicamente para documentos extranjeros).
10. Escritura pública o documento equivalente de cesión de derechos de Titularidad de los Registros Sanitarios (del anterior titular del registro sanitario al nuevo titular de registro sanitario), notariado. Se debe identificar los números de los registros sanitarios de los productos biológicos de uso humano en los cuales se cederá la titularidad.
11. Escritura pública o documento equivalente de cesión de derechos de Titularidad de los productos (del anterior titular al nuevo titular del producto), legalizada (notarizada) y apostillado / consularizado (únicamente para documentos extranjeros). Se debe identificar el número de registro o nombre del producto biológico de uso humano para el cual se cederá la titularidad.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
8. Modificación en la información del etiquetado, prospecto y del Resumen de las Características del Producto			
a. Incorporación de una reacción adversa no identificada previamente por estar causalmente relacionada con el uso de la vacuna. b. Cambio en la frecuencia de la ocurrencia de una reacción adversa dada. c. Ampliación del texto de la información de etiquetado del producto en relación con las contraindicaciones, las leyendas de advertencias, precauciones y reacciones adversas. d. Ampliación del texto del Resumen de las Características	1	1-5	Moderada

del Producto no contempladas en los numerales anteriores			
e. Adición de una contraindicación o una advertencia (por ejemplo: identificación de una subpoblación específica en mayor riesgo, tal como personas con una condición concomitante o tomando medicamentos concomitantes o un grupo etario específico).	1, 2	1-5	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Cambios que impactan el uso clínico. 2. Pueden incluir la provisión de acciones recomendadas de manejo del riesgo (por ejemplo: pruebas requeridas previas a la vacunación, monitoreo específico después de la vacunación, aseguramiento del conocimiento del paciente de ciertos riesgos). 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Justificación técnica y descripción detallada del cambio propuesto, en formato de tabla comparativa. 2. Resumen de los estudios clínicos. 3. Referencias bibliográficas que sustenten el cambio. 4. Información modificada en la etiqueta externa, prospecto y Resumen de las Características del Producto (según corresponda) para su autorización. 5. Plan de Manejo de Riesgos, actividades adicionales de Farmacovigilancia y/o Minimización del Riesgos o las observaciones que indique el Centro Nacional de Farmacovigilancia, según corresponda. 			

**Agencia Nacional de Regulación,
Control y Vigilancia Sanitaria**

ANEXO 2: GUÍA DE USUARIO

**REQUISITOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL
REGISTRO SANITARIO DE HEMODERIVADOS,
PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS Y BIOSIMILARES,
PRODUCTOS ALÉRGICOS DE ORIGEN BIOLÓGICO,
SUEROS INMUNES Y MEDICAMENTOS DE TERAPIA
AVANZADA**

Versión [2.0]

23 de Enero, 2026

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.



ANEXO 2

REQUISITOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE HEMODERIVADOS, PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS Y BIOSIMILARES, PRODUCTOS ALÉRGICOS DE ORIGEN BIOLÓGICO, SUEROS INMUNES Y MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA

CONTENIDO

1. OBJETIVO
2. INSTRUCCIONES.....

1. OBJETIVO

Orientar al usuario externo con la descripción de los requisitos que se deben adjuntar a la solicitud de modificación del registro sanitario de hemoderivados, productos biotecnológicos y biosimilares, productos alérgenos de origen biológico, sueros inmunes y medicamentos de terapia avanzada de fabricación industrial, a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana – VUE del Portal Web ECUAPASS o de la plataforma informática que la ARCSA determine.

2. INSTRUCCIONES

2.1. Instrucciones generales

- a. Toda modificación o cambio en el producto biológico de uso humano, posterior a la obtención del registro sanitario, debe ser aprobada por la ARCSA previo a que se implemente en el producto que se fabrique y comercialice (en el caso de producto de fabricación nacional) o previo a que se implemente en el producto que será importado y comercializado (en el caso de producto de fabricación extranjera).
- b. Los titulares de los registros sanitarios de productos biológicos obtenidos mediante el proceso de homologación, en la solicitud de modificación deben adjuntar:
 - i. Los mismos documentos técnicos y/o legales del producto biológico que respalden dicha modificación, y que fueron presentados a la autoridad catalogada por la OMS con la cual se homologó el registro sanitario o documento equivalente, o que fueron presentados a la autoridad competente del país de origen del producto aprobado en el Programa de Precalificación de Medicamentos (PQP) de la OMS.
 - ii. El registro sanitario o documento equivalente homologable vigente, o la precalificación vigente de la OMS para el producto biológico.
 - iii. La carta de aceptación o documento de aprobación de la modificación por parte de la autoridad catalogada por la OMS con la cual se homologó el registro o de la autoridad competente del país de origen del producto precalificado. En casos debidamente justificados por el titular del registro sanitario que por el tipo de modificación no requieren una autorización o aprobación expresa, se aceptará la notificación de la modificación a dicha autoridad.

Sin embargo, será sujeto de evaluación únicamente el documento mediante el cual se evidencia la aprobación/aceptación de la modificación o la notificación de la modificación a la autoridad catalogada por la OMS o a la autoridad competente del país de origen del producto precalificado.

Nota 1: Si la modificación tiene un impacto únicamente a nivel nacional o fue solicitada por la ARCSA como resultado de la farmacovigilancia, el titular del registro sanitario deberá justificar dicho particular y presentar los requisitos descritos en el presente anexo según el tipo de modificación que se solicite.

- c. Si durante la revisión de una modificación (solicitud de modificación Nro. 1), se aprueba el cambio de Titular de Registro Sanitario mediante otra solicitud de modificación (solicitud de modificación Nro. 2), la solicitud de modificación ingresada inicialmente (solicitud de modificación Nro. 1) deberá ser desistida o cancelada, considerando que existe un nuevo titular del registro sanitario.
- d. La actualización del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) (para laboratorios nacionales) o actualización del registro del certificado de BPM (para laboratorios farmacéuticos extranjeros) debe realizarse previo al ingreso de la solicitud de modificación del registro sanitario, conforme el procedimiento y requisitos descritos en el *“Instructivo Externo: Requisitos y procedimiento para la Obtención, Renovación, Ampliación, Inclusión de formas farmacéuticas o Modificación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para Laboratorios Farmacéuticos Nacionales”* (código IE-B.3.4.2-LF-01) y en el *“Instructivo Externo: Registro del Certificado de BPM extranjero, y obtención de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos extranjeros por parte de la ARCSA”*, código IE-B.3.2.3-LF-02, o documentos que los sustituyan. La actualización del certificado de BPM o del registro del certificado de BPM, aplica a todos los laboratorios fabricantes que intervienen en el proceso de producción del producto biológico y que hayan sido objeto de la modificación, tales como: fabricante(s) del (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s), fabricante(s) del producto terminado, fabricante(s) del disolvente (siempre y cuando el producto biológico deba reconstituirse y el disolvente se incluya en la presentación comercial del producto), laboratorio(s) acondicionador(es) del producto terminado. El laboratorio farmacéutico debe demostrar cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura para productos biológicos de uso humano.
- e. El titular del registro sanitario solo podrá solicitar modificaciones a su registro sanitario si el mismo se encuentra vigente.
- f. Si en la solicitud de modificación se evidencia que el número de registro sanitario es incorrecto, el titular del registro sanitario debe desistir a la solicitud o la misma será cancelada.
- g. Una vez finalizados, los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo deberán ser presentados a la ARCSA mediante una solicitud de modificación, en un plazo máximo de seis (6) meses a partir de su conclusión. La ARCSA verificará el cumplimiento de esta disposición durante los controles posteriores que se realicen. La solicitud de modificación debe realizarse a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) o la plataforma informática que la Agencia defina para el efecto.
- h. La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, en casos plenamente justificados técnicamente durante la revisión de una solicitud de modificación, podrá solicitar información complementaria a la establecida en el presente anexo, así como de establecer condiciones no especificadas expresamente, con el fin de asegurar una evaluación adecuada de la calidad, seguridad y eficacia del producto.

- i. Las modificaciones no descritas en el presente anexo serán evaluadas caso a caso por la ARCSA para determinar los requisitos que el titular del registro sanitario deberá presentar para sustentar la calidad, seguridad y eficacia del producto biológico de uso humano, tomando como referencia las directrices de la OMS y de las autoridades catalogadas por la OMS.
- j. Las modificaciones y requisitos descritos en el presente Anexo se ajustarán al tipo de producto biológico de uso humano sujeto al cambio.
- k. La clasificación de cada una de las modificaciones a realizar debe indicarse en la solicitud de modificación de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE), en la sección "Detalle de la modificación".

2.2. Requisitos generales

Todas las modificaciones deben presentar los siguientes requisitos generales:

- a. Justificación técnica que describa el motivo de la modificación con su respectivo cuadro comparativo. Para las modificaciones de complejidad alta (cambios mayores) y media (cambios moderados), la justificación técnica deberá incluir el análisis de riesgo que determine el impacto de los cambios propuestos en la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado.
- b. Aprobación o aceptación de la modificación por una autoridad catalogada por la OMS o por la autoridad competente del país de origen del producto (únicamente para productos importados), a excepción de aquellas modificaciones cuyo impacto sea generado a nivel nacional o que hayan sido solicitadas por la ARCSA como resultado de la farmacovigilancia. En casos excepcionales debidamente justificados por el titular del registro sanitario, la ARCSA aceptará la notificación de la modificación a la autoridad competente del país de origen del producto.
- c. Secciones del CTD impactadas por la modificación, según corresponda.
- d. Código del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigente del laboratorio farmacéutico nacional (para productos de fabricación nacional) o Código de registro del certificado de BPM vigente del laboratorio farmacéutico extranjero (para productos de fabricación extranjera). Si son varios laboratorios fabricantes los que intervienen en el proceso de producción del producto biológico, tales como: fabricante(s) del (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s), fabricante(s) del producto terminado, fabricante(s) del disolvente (siempre y cuando el producto biológico deba reconstituirse y el disolvente se incluya en la presentación comercial del producto), laboratorio(s) acondicionador(es) del producto terminado; debe indicarse el código de cada uno de ellos.
- e. Número de permiso de funcionamiento vigente del establecimiento farmacéutico del titular del registro sanitario, el cual será verificado internamente por la ARCSA.
- f. Las modificaciones que se vayan a realizar en los medicamentos de terapia avanzada que tengan un impacto en el uso y/o aplicación en el país de la terapia celular o ingeniería tisular debe contar con la autorización previa del Instituto Nacional de

Donación y Trasplante de órganos, tejidos y células (INDOT), o quien ejerza sus competencias.

2.3. Requisitos para las modificaciones de complejidad alta (mayor), media (moderada) o baja (menor) relacionadas con la calidad de los hemoderivados, productos biotecnológicos y biosimilares, productos alérgenos de origen biológico, sueros inmunes y medicamentos de terapia avanzada

2.3.1. Modificaciones al Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)

Fabricación

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
1. Cambio del sitio de fabricación del IFA, que incluye: <i>Nota: A los efectos de este cambio, 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. Cambio o adición de un sitio de fabricación para el IFA a granel o cualquier producto intermedio	Ninguna	1-4, 6-8	Mayor
	1-3	1-8	Moderada
b. Conversión de un sitio de fabricación de ingredientes farmacéuticos activos de un solo producto a una de múltiples productos	4	9, 10	Moderada
c. Eliminación de un sitio de fabricación o de un fabricante de un IFA intermedio o a granel	5, 6	Ninguno	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. La nueva área de producción es un sitio aprobado para la fabricación de productos biológicos (para la misma empresa / titular del producto) 2. Cualquier cambio al proceso de fabricación y/o controles son considerados ya sea moderados o menores. 3. El nuevo sitio de fabricación se localiza en el mismo domicilio y está bajo la misma supervisión de control analítico / control de calidad. 4. El cambio propuesto no involucra requerimientos adicionales de contención. 			

5. Debe permanecer al menos un sitio de fabricación/fabricante, tal como fue autorizado, realizando la misma función que el(os) referido(s) en el o los sitios que se eliminarán.
6. La eliminación no debe ser por deficiencias en la fabricación (por ejemplo: desviaciones recurrentes, eventos fuera de especificación recurrentes, fallas de monitoreo ambiental, etc.).

Documentación de soporte

1. Código del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigente del laboratorio farmacéutico nacional (para productos de fabricación nacional) o Código de registro del certificado de BPM vigente del laboratorio farmacéutico extranjero (para productos de fabricación extranjera).
2. Nombre, domicilio y actividades / responsabilidades de las instalaciones propuestas.
3. Informe del estudio de validación del proceso de fabricación.
4. La comparabilidad del IFA previo y posterior al cambio con respecto a su caracterización fisicoquímica, actividad biológica, pureza, impurezas y contaminantes, según corresponda. Ocasionalmente, cuando los datos de calidad son insuficientes para establecer la comparabilidad, se pueden requerir estudios puente/extrapolación clínicos y/o no clínicos. La extensión y naturaleza de los mismos se determinará por la ARCSA caso por caso, tomando en consideración los hallazgos de comparabilidad de calidad, la naturaleza y nivel del conocimiento del producto, la información no clínica y clínica relevante existente, y los aspectos de su uso.
5. Justificación de cualquier cambio al proceso de fabricación y/o de los métodos de control.
6. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, en formato de tabla comparativa, con al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial previos y posteriores al cambio en el IFA; anexar los certificados de análisis del IFA. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
7. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posterior al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por el fabricante con al menos tres (3) lotes del IFA a escala comercial fabricados con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas o de estrés durante un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar resultados de pruebas que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real y temperatura real (podría ser aceptable la posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real si se justifica

adecuadamente; por ejemplo: si se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar en un plazo de 3 meses). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados. El fabricante debe comprometerse a realizar pruebas de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil del IFA en condiciones normales de almacenamiento y reportar a la ARCSA (mediante una solicitud de modificación) los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.

8. Protocolo de estabilidad actualizado posterior a la aprobación.
9. Información que describa los procedimientos de cambio de equipos compartidos en contacto con productos y los procedimientos de segregación, según corresponda. Si no se han realizado revisiones, el fabricante debe indicar que no se han realizado cambios en los procedimientos de cambio.
10. Procedimientos de limpieza (incluidos los datos en un informe resumido de validación y el protocolo de limpieza para la introducción de nuevos productos, según corresponda) que demuestren la falta de transferencia o contaminación cruzada.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
2. Cambios en los Bancos Celulares, que incluye: <i>Nota: Nuevos substratos celulares que no estén relacionados con el Banco Celular Maestro (BCM) aprobado o el material pre-BCM requieren una nueva solicitud de Registro Sanitario.</i>			
a. Adaptación de un Banco Maestro de Células a un nuevo medio de cultivo	Ninguno	1, 2, 5-8, 10	Mayor
b. Generación de un nuevo Banco Celular Maestro (BCM)	1	1, 2, 5-8	Moderada
c. Generación de un nuevo Banco Celular de Trabajo (BCT)	2-4	1, 2	Menor
3. Cambio en el sitio de fabricación del banco de células	Ninguno	1, 2, 9	Moderado
4. Cambio en el sitio de prueba / almacenamiento del banco de células	5, 7	9	Menor

ANEXO 2

REQUISITOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE HEMODERIVADOS, PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS Y BIOSIMILARES, PRODUCTOS ALÉRGENOS DE ORIGEN BIOLÓGICO, SUEROS INMUNES Y MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA

5. Cambio en el protocolo de calificación de bancos de células	Ninguno	3, 4	Moderada
	6	4	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. El nuevo BCM se genera a partir del clon original o de un BCM previamente aprobado y se cultiva en el mismo medio de cultivo. 2. El nuevo banco de células se genera a partir de un BCM previamente aprobado. 3. El nuevo banco de células se encuentra en el nivel de pasaje preaprobado. 4. El nuevo banco de células es liberado de acuerdo con el protocolo / proceso previamente aprobado. 5. No se han realizado cambios a las pruebas / criterios de aceptación utilizados para la liberación del banco de células. 6. El protocolo es considerado más riguroso (es decir, la adición de nuevas pruebas o reducción de los criterios de aceptación). 7. No se han realizado cambios en las condiciones de almacenamiento utilizadas para el banco de células y se han validado las condiciones de transporte del mismo. 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Calificación del banco de células conforme a las guías internacionales oficialmente reconocidas. 2. Información de la caracterización y las pruebas del BCM/BCT y de células de la etapa final de la producción (EFP) o de la etapa posterior a la producción. 3. Justificación del cambio al protocolo de calificación de bancos de células. 4. Protocolo de calificación actualizado de bancos de células. 5. La comparabilidad del IFA previo y posterior al cambio con respecto a su caracterización fisicoquímica, actividad biológica, pureza, impurezas y contaminantes, según corresponda. Ocasionalmente, cuando los datos de calidad son insuficientes para establecer la comparabilidad, se pueden requerir estudios preclínicos y/o estudios clínicos puente; la extensión y naturaleza de los mismos se determinará por la ARCSA caso por caso, tomando en consideración los hallazgos de comparabilidad de calidad, la naturaleza y nivel del conocimiento del producto, la información no clínica y clínica relevante existente, y los aspectos de su uso. 6. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, en formato de tabla comparativa, con al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial del IFA derivado del nuevo banco de células. La matrización, el análisis de lotes, el uso de lotes a menor escala, el uso de menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos con justificación científica, o de lotes no necesariamente fabricados consecutivamente, podrán ser aceptables cuando esté justificado. 			

7. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posterior al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por el fabricante con al menos tres (3) lotes del IFA a escala comercial fabricados con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas o de estrés durante un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar resultados de pruebas que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real y temperatura real (podría ser aceptable la posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real si se justifica adecuadamente; por ejemplo: si se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar en un plazo de 3 meses). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados. El fabricante debe comprometerse a realizar pruebas de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil del IFA en condiciones normales de almacenamiento y reportar a la ARCSA (mediante una solicitud de modificación) los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
8. Protocolo de estabilidad actualizado posterior a la aprobación.
9. Evidencia de que el nuevo sitio cumple con Buenas Prácticas de Manufactura o Buenas Prácticas de Laboratorio, según aplique.
10. Justificar datos no clínicos y clínicos o justificación de exención de estudios in vivo.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
6. Cambio en el proceso de fermentación o cultivo celular, que incluye:			
a. Un cambio crítico con alto potencial de impacto en la calidad del IFA o del producto biológico (por ejemplo: incorporación de tecnología de biorreactores desechables)	Ninguna	1-7, 9, 11	Mayor
b. Un cambio con potencial moderado de impacto en la calidad del IFA o producto terminado (por ejemplo: extensión de la edad celular in vitro más allá de los parámetros validados)	1, 3	1-6, 8, 10	Moderada

<p>c. Un cambio no crítico con potencial mínimo de impacto en la calidad del IFA o producto terminado (por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cambio en los procesos de recolección y/o agrupación que no afectan el método de fabricación, la recuperación, las condiciones de almacenamiento del producto intermedio, la sensibilidad de detección de agentes adventicios o la escala de producción; ▪ La duplicación de la línea de fermentación; o, ▪ Adición de biorreactores similares / comparables) 	<p>1-5, 7-10</p>	<p>1, 2, 4, 8</p>	<p>Menor</p>
<p>7. Cambios en el proceso de purificación, que incluye:</p>			
<p>a. Un cambio crítico con alto potencial de impacto en la calidad del IFA o producto terminado (por ejemplo: cambio que pueda impactar potencialmente en la capacidad de eliminación viral del proceso o en el perfil de impurezas del IFA)</p>	<p>Ninguna</p>	<p>1, 2, 5-7, 9, 11, 12</p>	<p>Mayor</p>
<p>b. Cambio con potencial moderado de impacto en la calidad del IFA o producto terminado (por ejemplo: un cambio en el método químico de separación, tal como cromatografía líquida de alta resolución de intercambio iónico a cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa)</p>	<p>1, 3</p>	<p>1, 2, 5-7, 10-12</p>	<p>Moderada</p>
<p>c. Un cambio no crítico con potencial mínimo de impacto</p>	<p>1-4</p>	<p>1,2</p>	<p>Menor</p>

en la calidad del IFA o el producto final (por ejemplo: adición de un paso en la filtración en línea equivalente al paso de filtración aprobado)			
8. Cambio en la escala de proceso de fabricación, que incluye:			
a. En la etapa de propagación celular	3, 9-11	2, 3, 5-7, 9, 11	Moderada
b. En la etapa de purificación	1, 2, 4, 6	2, 5-7, 9, 11	Moderada
9. Introducción de pasos de reproceso	12, 13	8, 10, 11, 13	Menor
10. Adición de un nuevo paso de retención o cambio en los parámetros de una etapa de retención aprobada	Ninguna	5, 14	Moderada
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. El cambio no tiene impacto en los datos de eliminación viral ni en la naturaleza química de un agente inactivante 2. No hay cambios en la especificación del IFA fuera de los límites aprobados. 3. No hay cambio en el perfil de impurezas del IFA fuera de los límites aprobados. 4. El cambio no se requiere por eventos recurrentes que se susciten durante la fabricación o por problemas de estabilidad. 5. El cambio no afecta el proceso de purificación. 6. El cambio en el tamaño de lote es lineal con respecto a la proporcionalidad de los parámetros de producción y materiales establecidos previamente en la validación aprobada. 7. El nuevo tren de fermentación es idéntico al(os) aprobado(s). 8. No hay cambios en la edad aprobada de las células in vitro. 9. No se espera que el cambio tenga un impacto en la calidad, seguridad o eficacia del producto final. 10. No hay cambio en la proporcionalidad de materias primas (por ejemplo: el cambio en la escala es lineal). 11. El cambio en la escala implica el uso del mismo biorreactor (por ejemplo: no involucra el uso de biorreactores más grandes). 12. La necesidad de reprocesar no se debe a desviaciones recurrentes de los procesos validados y se identifica la causa que desencadena el reproceso. 13. Se ha demostrado que los pasos de reprocesamiento propuestos no tienen impacto en la calidad del producto. 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Justificación para la clasificación del(os) cambio(s) como mayores, moderados o menores en relación con el impacto en la calidad del IFA. 			

2. Resumen y diagrama de flujo del proceso de fabricación propuesto y sus controles de las etapas críticas.
3. Si el cambio resulta en un incremento en el número de duplicaciones o subcultivos de la población, se requiere la información de la caracterización y pruebas del Banco Celular posteriores a la producción del IFA para un producto recombinante o no-recombinante; anexar certificado de análisis de los Bancos Celulares y del IFA.
4. Para IFAs obtenidos o fabricados a partir de fuentes con riesgo de transmitir agentes de encefalopatías espongiformes bovinas (EEB) / encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) (por ejemplo: de origen bovina), se requiere el certificado de adecuabilidad respecto a la disminución de riesgo de transmisión de agentes relacionados con la EEB/EET (por ejemplo: nombre del fabricante, especies y tejidos de los cuales el material se deriva, país de origen de la(s) fuente(s) animal(es), su uso y la aceptación previa). Se recomienda seguir "WHO guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products".
5. Protocolo e informe del estudio de validación del proceso.
6. La comparabilidad del IFA previo y posterior al cambio con respecto a su caracterización fisicoquímica, actividad biológica, pureza, impurezas y contaminantes, según corresponda. Ocasionalmente, cuando los datos de calidad son insuficientes para establecer la comparabilidad, se pueden requerir estudios puente/extrapolación clínicos y/o no clínicos; la extensión y naturaleza de los mismos será determinada por la ARCSA caso por caso, tomando en consideración los hallazgos de comparabilidad de calidad, la naturaleza y nivel del conocimiento del producto, la información no clínica y clínica relevante existente, y los aspectos de su uso.
7. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, en formato de tabla comparativa, con al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial previos y posteriores al cambio en el IFA. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea, resultados históricos son aceptados; anexar certificado de análisis del IFA. La matrización, el análisis de lotes, el uso de lotes a menor escala, el uso de menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos con justificación científica, o de lotes no necesariamente fabricados consecutivamente, podrán ser aceptables cuando esté justificado.
8. Descripción del lote y resumen comparativo de los resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, por al menos un (1) lote a escala comercial previos y posteriores al cambio en el IFA. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados; anexar certificado de análisis del IFA y de las materias primas. Los datos

completos de los siguientes dos (2) lotes de producción deben estar disponibles y ser reportados a la ARCSA (a la Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior o quien ejerza sus competencias) por el titular del registro sanitario si se obtienen resultados fuera de especificaciones incluir el informe de acciones correctivas. El uso de lotes a menor escala; puede ser aceptable cuando se justifique.

9. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posterior al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por el fabricante con al menos tres (3) lotes del IFA a escala comercial fabricados con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas o de estrés durante un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar resultados de pruebas que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real y temperatura real (podría ser aceptable la posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real si se justifica adecuadamente; por ejemplo: si se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar en un plazo de 3 meses). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados. El fabricante debe comprometerse a realizar pruebas de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil del IFA en condiciones normales de almacenamiento y reportar a la ARCSA (mediante una solicitud de modificación) los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
10. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posteriores al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por el fabricante de al menos un (1) lote del IFA a escala comercial fabricados con los cambios propuestos en condiciones de prueba de tiempo/temperatura autorizado, de conformidad con guías internacionales oficialmente reconocidas (ICH o de autoridades catalogadas por la OMS). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos para lotes incluidos en el programa de estabilidad son aceptados. También deben proporcionarse resultados de pruebas que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo y temperatura reales. Podría aceptarse la posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real si se justifica adecuadamente (por ejemplo, si se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se observa en un plazo de 3 meses). El fabricante debe comprometerse a realizar pruebas de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil del IFA en condiciones normales de almacenamiento y reportar a la ARCSA (mediante una solicitud de modificación) los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo. Los diseños de análisis reducidos

tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.

11. Protocolo de estabilidad actualizado posterior a la aprobación y el compromiso de colocar el primer lote de escala comercial de producto fabricado con el IFA posterior al cambio en el programa de estabilidad.
12. Información que evalúe el riesgo con respecto al potencial de contaminación con agentes adventicios (por ejemplo: impacto en estudios del aclaramiento viral, certificado de calidad respecto a la disminución de riesgo EEB/EET). Se recomienda seguir “WHO guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products”.
13. Datos que describan y justifiquen la causa que desencadena el reproceso, así como datos de validación para sustentar que el reproceso no tiene impacto en el IFA (por ejemplo: incremento del tiempo de espera, resistencia a estrés mecánico adicional).
14. Demostración de que el paso de almacenamiento nuevo o revisado no tiene un impacto negativo en la calidad del IFA (se deben proporcionar datos de un lote de IFA representativo a escala comercial o científicamente justificado).

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
11. Cambio en el equipo utilizado en el proceso de fabricación del IFA, que incluye:			
<i>Nota: La nueva tecnología de biorreactores (por ejemplo, un cambio de un biorreactor de acero inoxidable a un biorreactor desechable) está excluida de esta modificación y debe justificarse de acuerdo con el cambio 6a.</i>			
a. Introducción de nuevo equipo con principios de operación diferente y diferente material de contacto con el producto	Ninguna	1-5	Moderada
	3, 4	1, 2, 5	Menor
b. Introducción de nuevo equipo con los mismos principios de operación pero diferente material de contacto con el producto	Ninguna	1, 3-5	Moderada
	3, 4	1, 4, 5	Menor
c. Introducción de nuevo equipo con diferentes principios de operación pero el mismo material de contacto con el producto	Ninguna	1-3, 5	Moderada
	4	1, 2, 5	Menor

d. Reemplazo de equipo con equipo equivalente	Ninguna	3, 7	Menor
e. Cambio de equipo en contacto con el producto, de dedicado a compartido.	1, 2	1, 6	Menor
f. Reubicación de equipos principales a otra sala en la misma instalación/suite/ local	2, 4, 5	Ninguno	Menor

Condiciones

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

Documentación de soporte

1. Información sobre las pruebas de control en proceso.
2. Protocolo e informe del estudio de validación del proceso.
3. Descripción de los lotes y resumen de los resultados como datos cuantitativos, en formato de tabla comparativa, de un (1) lote a escala comercial del IFA fabricado con el equipo/material propuesto que está en contacto con el producto aprobado. Los datos completos de los siguientes dos (2) lotes de producción deben estar disponibles y ser reportados a la ARCSA (a la Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior o quien ejerza sus competencias) por el titular del registro sanitario si se obtienen resultados fuera de especificaciones, e incluir el informe de acciones correctivas.
4. Especificaciones, métodos de análisis y resultados sobre lixiviables y extraíbles.
5. Información del nuevo equipo y comparación de similitudes y diferencias respecto a los principios de operación, así como las especificaciones entre el nuevo equipo y el equipo de reemplazo.
6. Información que demuestra la recalificación de los equipos o recalificación del cambio.
7. Fundamento para considerar al equipo similar/comparable, según aplique.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
12. Cambio en especificaciones de los materiales, que incluye:			

a. Estrechamiento de los límites de especificación aprobados para materiales de partida/intermedios	1-4	1-3, 5	Menor
b. Ampliación de los límites de especificación aprobados para materiales de partida/intermedios	Ninguna	1-3, 5, 7	Moderada
	3-7	3-6	Menor
13. Cambio de proveedor de materias primas de origen biológico (por ejemplo: suero fetal bovino, insulina, tripsina)	Ninguna	4, 6, 9, 10	Moderada
	8	4, 6	Menor
14. Cambio de fuente de materias primas de origen biológico (por ejemplo: tripsina bovina a tripsina porcina)	Ninguna	4, 7, 9, 10	Moderada
	8	4, 7	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. El cambio en las especificaciones de los materiales está dentro de los límites aprobados. 2. La calidad de los materiales es la misma o, en su caso, de mayor calidad. 3. No hay cambio en la especificación del IFA fuera de los límites aprobados. 4. No hay cambio en el perfil de impurezas del IFA fuera de los límites aprobado. 5. El cambio no tiene un efecto significativo en la calidad general del IFA y/o del producto biológico y no hay cambios en los bancos de células. 6. El cambio no ocurre debido a eventos recurrentes que surgen durante la fabricación ni debido a problemas de estabilidad. 7. La prueba no se refiere a un atributo crítico, (por ejemplo: contenido, impurezas, algunas características físicas críticas o pureza microbiológica). 8. El cambio se aplica a las materias primas compendiales de origen biológico (excluidos los materiales derivados del plasma humano). 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Información de la calidad y los controles de los materiales utilizados en la fabricación del IFA después de la modificación (por ejemplo: materias primas, materiales de partida, disolventes, reactivos, catalizadores); anexar certificados de análisis de las materias primas. 2. Especificaciones actualizadas del IFA, si hay cambios. 3. Métodos analíticos, cuando estos sean nuevos. 4. Para los IFAs obtenidos o fabricados con reactivos obtenidos de fuentes con riesgo de transmisión de agentes de la encefalopatía espongiforme bovina/encefalopatía espongiforme transmisible (EEB/EET) (por ejemplo, 			

- de origen rumiante), 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 se deriva el material, país de origen de los animales de origen, uso y aceptación previa del material).
5. Tabla comparativa o descripción, cuando corresponda, de pruebas/límites en proceso previos y posteriores al cambio.
 6. Descripción de los lotes y resumen de resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, en formato de tabla comparativa, por al menos un (1) lote a escala comercial previos y posteriores al cambio en el IFA. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados. Los datos completos de los siguientes dos (2) lotes de producción deben estar disponibles y ser reportados a la ARCSA (a la Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior o quien ejerza sus competencias) por el titular del registro sanitario si se obtienen resultados fuera de especificaciones, e incluir el informe de acciones correctivas. El uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
 7. Descripción del lote y resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, en formato de tabla comparativa, de al menos tres (3) lotes a escala comercial previos y posteriores al cambio en el IFA. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados. La matrización, el análisis de lotes, el uso de lotes a menor escala, el uso de menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos con justificación científica, o de lotes no necesariamente fabricados consecutivamente, podrán ser aceptables cuando esté justificado.
 8. Justificación y evaluación de riesgos, que demuestre que el cambio en la prueba no es significativo.
 9. Información que evalúa el riesgo con respecto a la posible contaminación con agentes adventicios (por ejemplo: el impacto en los estudios de depuración viral y el riesgo de EEB/EET).
 10. Información que demuestre la idoneidad de los materiales auxiliares/reactivos de ambas fuentes a través de la comparabilidad del IFA.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
15. Cambio en las pruebas y/o criterios de aceptación aplicados durante la fabricación del IFA, que incluye:			

a. Reducción de los límites de las pruebas en proceso aprobados	1, 3, 6, 7	1, 4	Menor
b. Adición de nuevas pruebas y límites en proceso	2, 3, 6	1-5, 8	Menor
c. Eliminación de una prueba en proceso no significativa	1-4, 6	1, 4, 7	Menor
d. Ampliación de los límites de las pruebas en proceso aprobados	Ninguna	1-4, 6, 8	Moderada
	1-4	1, 4, 5, 8	Menor
e. Eliminación de prueba(s) en proceso que pueden tener un efecto significativo en la calidad del IFA	Ninguna	1, 4, 6, 8	Moderada
f. Adición o sustitución de una prueba en proceso como resultado de un problema de seguridad o calidad	Ninguna	1-4, 6, 8	Moderada
16. Cambio en el sitio donde se efectúan pruebas de los controles en proceso.	1-3, 5, 6	9	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. No hay cambio en la especificación del IFA fuera de los límites aprobados. 2. No hay cambio en el perfil de impurezas del IFA fuera de los límites aprobado. 3. El cambio no ocurre debido a eventos recurrentes que surgen durante la fabricación ni debido a problemas de estabilidad. 4. La prueba no se refiere a un atributo crítico, (por ejemplo: contenido, impurezas, algunas características físicas críticas o pureza microbiológica). 5. El(los) método(s) analítico(s) transferidos al nuevo sitio, deben mantener o mejorar los parámetros de precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad (si aplica). 6. No hay cambios en los controles durante el proceso fuera de los límites aprobados. 7. El procedimiento de prueba sigue siendo el mismo o los cambios son menores. 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Información de los controles realizados en los pasos críticos del proceso de fabricación y en los intermedios del IFA; anexas certificados analíticos del IFA posteriores al cambio. 2. Especificaciones actualizadas del IFA, si hay cambios. 3. Métodos analíticos, cuando estos sean nuevos. 			

4. Tabla comparativa o descripción, según sea el caso, de las pruebas y los límites durante el proceso previos y posteriores al cambio.
5. Descripción de los lotes y resumen de resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, en formato de tabla comparativa, por al menos un (1) lote a escala comercial previos y posteriores al cambio en el IFA. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados. Los datos completos de los siguientes dos (2) lotes de producción deben estar disponibles y ser reportados a la ARCSA (a la Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior o quien ejerza sus competencias) por el titular del registro sanitario si se obtienen resultados fuera de especificaciones, e incluir el informe de acciones correctivas. El uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
6. Descripción del lote y resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, en formato de tabla comparativa, de al menos tres (3) lotes a escala comercial previos y posteriores al cambio en el IFA. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados. La matrización, el análisis de lotes, el uso de lotes a menor escala, el uso de menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos con justificación científica, o de lotes no necesariamente fabricados consecutivamente, podrán ser aceptables cuando esté justificado.
7. Justificación y evaluación de riesgos, que demuestre que el cambio en la prueba no es significativo.
8. Justificación de la nueva prueba en proceso y límites.
9. Evidencia de que el nuevo sitio cumple con Buenas Prácticas de Manufactura o Buenas Prácticas de Laboratorio, según aplique.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
17. Cambio en el espacio de diseño aprobado, que implique lo siguiente:			
a. Establecimiento de un nuevo espacio de diseño	Ninguna	1	Mayor
b. Ampliación del espacio de diseño aprobado	Ninguna	1	Mayor
c. Reducción del espacio de diseño aprobado (cualquier cambio que reduzca o limite el rango de parámetros	1	1	Menor

utilizados para definir el espacio de diseño).			
Condiciones			
1. La reducción del espacio de diseño no ocurre debido a problemas recurrentes que surgen durante la fabricación.			
Documentación de soporte			
1. Datos de desarrollo de fabricación para respaldar el establecimiento o cambios en el espacio de diseño.			

Control del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
18. Cambios que afectan los métodos de control de calidad en la liberación y estabilidad del IFA, que incluyen:			
a. Transferencia de pruebas de control de calidad de métodos no farmacopéicos a otro sitio	Ninguna	1,2	Moderada
	1-3	1, 2	Menor
b. Transferencia de pruebas de control de calidad de métodos farmacopéicos a otro sitio	Ninguna	1,2	Moderada
	1	1,2	Menor
Condiciones			
1. La prueba de control de calidad transferida no debe ser el ensayo de potencia ni un bioensayo. 2. No hay cambios en el método de prueba. 3. El sitio al que se transfieren, está aprobado para otras pruebas.			
Documentación de soporte			
1. Información que demuestre la calificación de transferencia de tecnología para el ensayo no farmacopéico o la verificación para el ensayo farmacopéico. 2. Evidencia de que el nuevo sitio cumple con Buenas Prácticas de Manufactura o Buenas Prácticas de Laboratorio, según aplique.			

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
19. Cambio en la norma/monografía (es decir, las especificaciones) empleada para el IFA, que incluye:			

a. Cambio de una monografía farmacopéica a una monografía interna	Ninguna	1-4	Moderada
b. Cambio de una monografía interna a una monografía farmacopéica	1-4	1-2	Menor
20. Cambio en las especificaciones del IFA para cumplir con una farmacopea actualizada	1, 2	1	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. El cambio se realiza exclusivamente con el fin de cumplir con una monografía de la farmacopea. 2. No hay cambios en las especificaciones del IFA fuera de los rangos aprobados. 3. No se suprimirán ensayos ni se disminuirán los criterios de aceptación de las especificaciones aprobadas, salvo para cumplir con una norma/monografía de la farmacopea. 4. No hay supresiones ni cambios en ningún procedimiento analítico, excepto para cumplir con una norma/monografía de farmacopea. 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Especificaciones actualizadas del IFA. 2. Cuando se utilice un procedimiento analítico interno y se atribuya a una norma/monografía de la farmacopea, resultados de un estudio de equivalencia entre los métodos internos y los de la farmacopea. 3. Resúmenes de los informes de validación si se utilizan nuevos procedimientos analíticos. 4. Justificación de las especificaciones con datos. 			

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
21. Cambios en la estrategia de control del IFA, que incluye:			
a. Cambio de las pruebas finales del producto a las pruebas primarias del producto (por ejemplo: pruebas de liberación en tiempo real, tecnología analítica de procesos)	Ninguna	1-3, 5	Mayor

b. Adición de un nuevo atributo de calidad crítico en la estrategia de control	Ninguna	1-5	Moderada
c. Eliminación de un atributo de calidad crítico de la estrategia de control	Ninguna	1, 5	Moderada
Condiciones			
Ninguna.			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Información sobre los controles realizados en pasos críticos del proceso de fabricación y sobre los intermedios del IFA propuesto. 2. Especificaciones actualizadas del IFA. 3. Resúmenes de los procedimientos analíticos, si se utilizan nuevos procedimientos analíticos. 4. Resúmenes de los informes de validación, si se utilizan nuevos procedimientos analíticos para monitorear el nuevo atributo de calidad crítico en el momento de su liberación. 5. Justificación y datos de soporte para cada cambio propuesto a la estrategia de control. 			

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
22. Cambio en la especificación/procedimiento analítico empleado para liberar el IFA, que incluye:			
a. Eliminación de una prueba	Ninguna	1, 5, 6	Moderada
b. Adición de una prueba	1-3	1-3, 5	Menor
c. Sustitución de un método analítico	Ninguna	1-5	Moderada
	5, 6, 8	1, 4, 5	Menor
d. Cambio en un procedimiento analítico aprobado	Ninguna	1-5	Moderada
	2, 4-6	1, 4, 5	Menor
e. Un cambio de un método analítico interno a un método analítico farmacopéico reconocido	Ninguna	1-5	Moderada
	2, 6	1-3	Menor
f. Ampliación de un criterio de aceptación aprobado	Ninguna	1, 5, 6	Moderada
g. Reducción de un criterio de aceptación	1, 4, 7	1	Menor
Condiciones			

<ol style="list-style-type: none"> 1. El cambio no proviene de eventos inesperados suscitados durante la manufactura (por ejemplo: nuevas impurezas no calificadas, cambio en límites totales de impurezas). 2. No hay cambio en los límites/criterio de aceptación fuera de los límites permitidos para los ensayos aprobados. 3. La adición de una prueba no es para monitorear nuevas especies de impurezas. 4. El método de análisis es el mismo y está basado en la misma técnica o principio analítico (por ejemplo: un cambio en la longitud de la columna o en la temperatura, pero no un tipo diferente de columna o método), y no se detectan nuevas impurezas. 5. El método analítico modificado mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad. 6. El cambio no afecta la prueba de potencia. 7. Los criterios de aceptación para residuos están dentro de los límites de aceptación reconocidos o aprobados (por ejemplo: dentro de los límites ICH para un solvente residual Clase 3 o de los requerimientos farmacopéicos). 8. El método analítico se mantiene igual o los cambios son menores.
<p>Documentación de soporte</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Especificaciones actualizadas del IFA 2. Métodos analíticos actualizados, si se utilizan nuevos métodos analíticos 3. Informe de validación, si se utilizan nuevos métodos analíticos. 4. Resultados comparativos que demuestren que los métodos analíticos propuestos y aprobados son equivalentes. 5. Justificación de la especificación del IFA propuesto (por ejemplo: pruebas, criterios de aceptación o métodos analíticos). 6. Evidencia documentada de que se mantiene la consistencia de la calidad.

Estándares y Materiales de Referencia

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
23. Sustitución de un material de referencia primario	Ninguna	1, 2	Moderada
24. Cambio de la norma de referencia de farmacopea o norma internacional a interna (sin relación con un estándar internacional)	Ninguna	1,2	Moderada

25. Cambio de la norma de referencia interna (sin relación con norma internacional) a la farmacopea o norma internacional	3	1, 2	Menor
26. Calificación de un nuevo lote de estándar de referencia contra el estándar de referencia aprobado (incluyendo la calificación de un nuevo lote de estándar de referencia secundario contra el estándar primario aprobado)	1	1,2	Menor
27. Cambio en la calificación del protocolo de la norma de referencia	Ninguna	3, 4	Moderada
28. Ampliación de la vida útil del estándar de referencia	2	5	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. La calificación de un nuevo estándar de referencia es acorde con el protocolo aprobado. 2. La ampliación de la vida útil es acorde con el protocolo aprobado. 3. El estándar de referencia se utiliza para una prueba fisicoquímica. 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Justificación para el cambio en el estándar de referencia. 2. Información que demuestre la calificación de los estándares o materiales de referencia propuestos (por ejemplo: origen, caracterización, certificado de análisis, datos de comparabilidad) y etiqueta que refleje éstos cambios. 3. Justificación del cambio al protocolo de calificación del estándar de referencia. 4. Protocolo de calificación del estándar de referencia actualizado. 5. Resumen de los estudios de estabilidad y resultados o datos de reanálisis para sustentar ampliación de la vida útil del estándar de referencia. 			

Sistema de envase-cierre del IFA

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
29. Cambio en el sistema envase-cierre del envase primario para el almacenamiento y transporte del IFA	Ninguna	1,2, 4, 5	Moderada
	1	1, 3, 5	Menor
Condiciones			
1. El envase primario propuesto es al menos equivalente al envase primario actual respecto a sus propiedades relevantes (incluidos los resultados de estudios de transporte o de compatibilidad, si corresponde).			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Secciones actualizadas del dossier que describen la información del envase-cierre propuesto (por ejemplo: descripción, composición, materiales de elaboración de los componentes del envase primario, especificaciones). 2. Datos que demuestran la idoneidad del envase primario (por ejemplo: pruebas de sustancias extraíbles y lixiviables) y el cumplimiento de las normas de la farmacopea, si corresponde. 3. Resultados que demuestran que el envase primario propuesto es equivalente al envase primario aprobado respecto a sus propiedades relevantes (por ejemplo: resultados de los estudios de transportación o interacción, prueba de sustancias extraíbles y lixiviables). 4. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posterior al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por el fabricante con al menos tres (3) lotes del IFA a escala comercial fabricados con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas o de estrés durante un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar resultados de pruebas que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real y temperatura real (podría ser aceptable la posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real si se justifica adecuadamente; por ejemplo: si se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar en un plazo de 3 meses). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados. El fabricante debe comprometerse a realizar pruebas de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil del IFA en condiciones normales de almacenamiento y reportar a la ARCSA (mediante una solicitud de modificación) los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) 			

<p>o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.</p> <p>5. Tabla comparativa de especificaciones previas y posteriores al cambio del sistema de cierre del envase.</p>
--

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
30. Cambio de proveedor de un envase-cierre primario, que incluye:			
a. Sustitución o adición de un proveedor	Ninguna	1-3	Moderada
	1, 2	Ninguno	Menor
b. Eliminación de un proveedor	Ninguna	Ninguno	Menor
Condiciones			
<p>1. No hay ningún cambio en el tipo de cierre del envase, los materiales de construcción o el proceso de esterilización para un componente de cierre del envase estéril.</p> <p>2. No existe ningún cambio en las especificaciones del componente de cierre del envase fuera de los rangos aprobados.</p>			
Documentación de soporte			
<p>1. Datos que demuestren la idoneidad del sistema envase-cierre (por ejemplo: pruebas de extraíbles/lixiviables).</p> <p>2. Información sobre el sistema envase-cierre propuesto (por ejemplo: descripción, materiales de construcción de los componentes del embalaje primario, especificaciones).</p> <p>3. Deben proporcionarse resultados de pruebas que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real y temperatura real. Podría ser aceptable la posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real si se justifica adecuadamente (por ejemplo, si se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se observa en un plazo de 3 meses). No es necesario generar simultáneamente los resultados comparativos de las pruebas previas al cambio; se aceptan los resultados históricos relevantes de los lotes incluidos en el programa de estabilidad. Además, el fabricante debe comprometerse a realizar estudios de estabilidad en tiempo real para confirmar la vida útil completa del IFA en sus condiciones normales de almacenamiento y a informar a la ARCSA sobre cualquier fallo en estos estudios de estabilidad a largo plazo en curso. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.</p>			

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
31. Cambio en las especificaciones/procedimiento analítico del sistema envase-cierre del envase primario del IFA, que incluye:			
a. Eliminación de una prueba	1, 2	1, 2	Menor
b. Adición de una prueba	3	1-3	Menor
c. Sustitución de un método analítico	6, 7	1-3	Menor
d. Cambios menores en un método analítico	4-7	1-3	Menor
e. Ampliación de un criterio de aceptación	Ninguna	1, 2	Moderada
f. Reducción de un criterio de aceptación	8	1	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Se ha demostrado que la prueba eliminada es redundante con respecto a las pruebas restantes o ésta ya no es un requerimiento farmacopéico. 2. El cambio a la especificación no afecta las propiedades funcionales del componente de cierre del envase y no tiene un impacto potencial en el desempeño del IFA. 3. El cambio no ocurre por eventos recurrentes suscitados durante la fabricación o debido a problemas de estabilidad. 4. No hay cambio en el criterio de aceptación fuera de los límites aprobados. 5. El método analítico nuevo es del mismo tipo. 6. Los resultados del método validado demuestran que el método analítico nuevo o modificado es equivalente al método analítico aprobado. 7. El método analítico nuevo o modificado mantiene la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad. 8. El cambio está dentro del rango de los criterios de aceptación aprobados. 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Especificaciones actualizadas del sistema envase-cierre del envase primario. 2. Justificación técnica del cambio. 3. Método(s) analítico(s) y validación, cuando corresponda. 			

Estabilidad

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
32. Cambio en la vida útil del IFA o de un producto intermedio del IFA, que incluye:			
a. Ampliación	Ninguna	1-5	Moderada
	1-4	1, 2, 5	Menor
b. Reducción	Ninguna	1-5	Moderada
	5	2-4	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Sin cambio en el sistema envase-cierre del envase primario ni en las condiciones de almacenamiento del mismo. 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. Datos de estabilidad fueron generados de acuerdo con el protocolo de estabilidad aprobado. 4. No se observan cambios significativos en los datos de estabilidad. 5. La reducción en la vida útil no ocurre por eventos recurrentes que surjan durante la fabricación o a causa de problemas de estabilidad (por ejemplo: problemas suscitados durante la fabricación o problemas de estabilidad deben ser reportados para su evaluación) 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Resumen de las pruebas y resultados de los estudios de estabilidad (por ejemplo: protocolos, estudios realizados y resultados obtenidos). 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. 5. Resultados de las pruebas indicativas de estabilidad (por ejemplo: datos completos de estabilidad a largo plazo bajo condiciones de tiempo/temperatura que cubra la vida útil propuesta, de al menos tres (3) lotes de IFA a escala comercial, a menos que se justifique lo contrario). Para productos intermedios, datos que demuestren que la ampliación de la vida útil no tiene un impacto negativo en la calidad del IFA. 			

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
33. Cambio en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación del IFA, que incluye:			
a. Cambio significativo al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o al compromiso de estabilidad, tal como la eliminación de una prueba, la sustitución de un método analítico, cambio en la temperatura de almacenamiento	Ninguna 1	1-5 1, 2, 4, 5	Moderada Menor
b. Adición de prueba(s) en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación	2	1, 2, 4,5	Menor
c. Eliminación de puntos de tiempo del protocolo de estabilidad post-aprobación dentro de la vida útil aprobada	3	4, 5	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Para la sustitución de un método analítico, el nuevo método de análisis mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad. 2. La adición de prueba(s) no se debe a problemas con la estabilidad o a la identificación de nuevas impurezas. 3. La eliminación de los puntos de tiempo se realiza de conformidad con las directrices internacionales oficialmente reconocidas (Guía ICH Q5C). 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Métodos de análisis, si se utilizan nuevos métodos analíticos. 2. Protocolo e informe de validación de los nuevos métodos analíticos. 3. Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestas, según corresponda. 4. Protocolo de estabilidad actualizado posterior a la aprobación, incluyendo la justificación de los cambios y el compromiso de estabilidad. 5. Resultados de las pruebas de estabilidad para sustentar el cambio del protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o compromiso de estabilidad (por ejemplo: datos que demuestren mayor fiabilidad de la prueba alternativa); cuando aplique. 			

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
34. Cambio en las condiciones de almacenamiento del IFA, que incluye:			
a. Adición o cambio de las condiciones de almacenamiento para el IFA (por ejemplo: ampliación o reducción de un criterio de temperatura)	Ninguna	1-4	Moderada
	1, 2	1-3	Menor
b. Adición de una advertencia	Ninguna	1, 3, 4	Moderada
	1	1, 3, 4	Menor
c. Eliminación de una advertencia	Ninguna	1, 3, 5	Menor
Condiciones			
1. El cambio no debe ser por eventos recurrentes que se susciten durante la fabricación o por problemas de estabilidad. 2. El cambio consiste en la reducción de un criterio de temperatura dentro de los rangos aprobados.			
Documentación de soporte			
1. Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestas. 2. Protocolo de estabilidad actualizado posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad. 3. Justificación del cambio en las condiciones de almacenamiento / declaración de advertencia. 4. Resultados de las pruebas de estabilidad (por ejemplo: datos completos de estabilidad en tiempo/temperatura real, cubriendo la vida útil propuesta, generados en al menos un (1) lote a escala comercial). 5. Resultados de las pruebas de estabilidad (por ejemplo: datos completos de estabilidad en tiempo/temperatura real, cubriendo la vida útil propuesta, generados en al menos tres (3) lotes a escala comercial).			

2.3.2. Modificaciones al producto terminado

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
35. Cambio en la descripción o composición del producto terminado, que incluye:			
a. Cambio en la formulación (por ejemplo:	6	1-10	Mayor

cambio en la cantidad de excipiente, nuevo disolvente para el producto liofilizado). <i>Nota: Un cambio significativo en la fórmula de composición que genere un impacto adverso sustancial en la calidad, seguridad o eficacia del producto requiere un nuevo registro sanitario.</i>			
b. Cambio en el volumen de llenado (por ejemplo: misma concentración, diferente volumen)	Ninguna	1, 5, 7, 9, 10	Mayor
	1, 2	1, 5, 7, 9	Moderada
	1-3	5, 7, 9	Menor
c. Adición de una nueva presentación (por ejemplo: adición de una nueva jeringa prellenada donde la presentación aprobada es un vial para un bioterapéutico en forma de dosificación líquida)	Ninguna	1, 5, 7-10	Mayor
d. Eliminación de una presentación comercial	Ninguna	1, 11	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. No hay cambios clasificados como Mayores en el proceso de fabricación para el nuevo volumen de llenado. 2. No hay cambio en la dosis recomendada. 3. El cambio implica reducir el volumen de llenado manteniendo el límite inferior del volumen extraíble. 4. La nueva concentración queda comprendida entre las concentraciones aprobadas existentes. 5. Ya se han aprobado más de dos concentraciones (es decir, se ha demostrado un perfil PK/PD lineal del producto a partir de al menos tres concentraciones diferentes en el rango entre corchetes y se ha demostrado que las dos concentraciones extremas del rango entre corchetes son bioequivalentes o terapéuticamente equivalentes). 6. No genera un impacto adverso sustancial en la calidad, seguridad o eficacia del producto. 			
Documentación de soporte			

1. Proyecto de etiquetas, prospecto y del Resumen de las Características del Producto para su autorización (según corresponda)
2. Datos de caracterización que demuestren la comparabilidad de la nueva formulación.
3. Descripción y composición de la forma farmacéutica, si hay cambios en la composición o en la dosis.
4. Justificación de los componentes empleados para la fabricación del producto terminado, (por ejemplo: excipientes de elección, compatibilidad del IFA con excipientes, lixiviables, compatibilidad con un nuevo sistema envase-cierre).
5. Fórmula cuali-cuantitativa expresada por tamaño de lote, resumen y diagrama de flujo del proceso de fabricación indicando los controles del proceso, controles de pasos críticos e intermedios; protocolo e informe de la validación del proceso de fabricación.
6. Especificación(es), métodos de análisis, validación (cuando aplique) y certificados de análisis, si se proponen nuevos excipientes.
7. Especificación(es), métodos de análisis, validación (cuando aplique) y certificados de análisis de tres (3) lotes consecutivos a escala comercial.
8. Especificación(es), métodos de análisis (por ejemplo: lixiviables y extraíbles), validación (cuando aplique) y certificados de análisis del sistema envase-cierre, si alguno de los componentes ha cambiado.
9. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posterior al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por el fabricante con al menos tres (3) lotes del producto terminado a escala comercial fabricados con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas o de estrés durante un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar resultados de pruebas que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real y temperatura real (podría ser aceptable la posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real si se justifica adecuadamente; por ejemplo: si se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar en un plazo de 3 meses). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados. El fabricante debe comprometerse a realizar pruebas de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil del producto terminado en condiciones normales de almacenamiento y reportar a la ARCSA (mediante una solicitud de modificación) los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
10. Datos de soporte clínicos o una justificación del por qué dichos estudios no son necesarios.

11. Justificación técnica y descripción detallada del cambio propuesto, en formato de tabla comparativa.

Descripción y Composición de Producto Terminado: Cambio de un Disolvente

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
36. Cambio en el disolvente, que incluye:			
a. Cambio en el proceso de fabricación	Ninguna	1-5	Moderada
	1, 3	1-4	Menor
b. Cambio o adición del origen de un disolvente	Ninguna	1-6	Moderada
	1-3	1-3	Menor
c. Cambio de sitio para fabricar el disolvente (misma compañía)	1-2	1, 3, 5	Menor
d. Adición de una línea de llenado de disolvente	1, 2, 4	1, 3, 5	Menor
f. Eliminación de un disolvente	Ninguna	Ninguna	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> El disolvente es agua para inyección o solución salina (incluyendo soluciones salinas amortiguadoras) (por ejemplo: no incluye un ingrediente con una actividad funcional, tal como un preservativo) y no hay cambio en su composición. Después de la reconstitución, no hay cambio en las especificaciones de producto terminado fuera de límites aprobados. El disolvente propuesto cuenta con autorización para su comercialización en el país de origen. La adición de la línea de llenado del disolvente es una instalación de llenado aprobada. 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> Diagrama de flujo (incluidos los controles del proceso y durante el proceso) del o los procesos de fabricación propuestos y una breve descripción narrativa del o los procesos de fabricación propuestos. Especificación y métodos de análisis actualizados del disolvente propuesto. Descripción de los lotes y resumen de los resultados de las pruebas en proceso y de liberación como datos cuantitativos, en formato de tabla comparativa, con al menos tres (3) lotes a escala comercial previos y posteriores al cambio del disolvente. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; los resultados históricos son aceptados. 			

4. Protocolo e Informe de resultados del estudio de estabilidad del producto terminado reconstituido con el nuevo disolvente conforme guías internacionales oficialmente reconocidas (ICH o de autoridades catalogadas por la OMS).
5. Código del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigente (para laboratorio nacional) o Código de registro del certificado de BPM vigente (para laboratorio farmacéutico extranjero), correspondiente al fabricante del disolvente.
6. Proyecto de etiquetas, prospecto y Resumen de las Características del Producto para su autorización (según corresponda).

Fabricación

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
37. Cambio en el espacio de diseño aprobado, que implique lo siguiente:			
a. Establecimiento de un nuevo espacio de diseño	Ninguna	1	Mayor
b. Ampliación del espacio de diseño aprobado	Ninguna	1	Mayor
c. Reducción del espacio de diseño aprobado (cualquier cambio que reduzca o limite el rango de parámetros utilizados para definir el espacio de diseño).	1	1	Menor
Condiciones			
1. La reducción del espacio de diseño no ocurre debido a problemas recurrentes que surgen durante la fabricación.			
Documentación de soporte			
1. Datos de desarrollo de fabricación para respaldar el establecimiento o cambios en el espacio de diseño.			

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
38. Cambios en las instalaciones del sitio de fabricación/ fabricante del producto terminado, que incluye:			
a. Cambio o adición de un sitio de fabricación/fabricante del	Ninguna	1-7, 11	Mayor
	1-5	1-3, 5-8, 11	Moderada

producto terminado, que incluye todas las etapas del proceso hasta el acondicionamiento primario			
b. Conversión de una planta de fabricación de productos farmacéuticos de un solo producto a una instalación de múltiples productos	Ninguna	9, 10	Moderado
c. Cambio o adición de un sitio de acondicionamiento secundario	2, 3	1-3, 11	Menor
d. Eliminación de un sitio de fabricación para producto terminado	6, 7	11	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. El sitio propuesto es un área para formulación y llenado del producto en el sitio de fabricación aprobado. 2. Sin cambio en la composición, proceso de fabricación y especificación del producto terminado. 3. Sin cambio en el sistema envase-cierre ni en las condiciones de almacenamiento. 4. Se utiliza el mismo proceso de fabricación validado en los pasos críticos (es decir, composición y llenado). 5. El producto recién introducido en las áreas propuestas corresponde a la misma familia o clasificación terapéutica de aquellos ya aprobados en el lugar y se usa el mismo proceso y equipo de llenado. 6. Debe permanecer al menos un sitio/fabricante, tal y como se autorizó previamente, que realice la misma función que el o los sitios que se eliminarán. 7. La eliminación no ocurre por deficiencias críticas en la fabricación (por ejemplo: eventos recurrentes fuera de especificación, fallas en el monitoreo ambiental, etc.). 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Nombre de la razón social, domicilio y responsabilidad del sitio de fabricación propuesto que involucra fabricación y pruebas. 2. Código del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigente del laboratorio farmacéutico nacional (para productos de fabricación nacional) o Código de registro del certificado de BPM vigente del 			

- laboratorio farmacéutico extranjero (para productos de fabricación extranjera) de los sitios que intervengan en la fabricación.
3. Confirmación de que la descripción del proceso de fabricación del producto farmacéutico no ha cambiado (excepto el cambio de instalaciones), o presentación de datos de respaldo sobre la descripción revisada del proceso de fabricación si el proceso ha cambiado.
 4. Descripción comparativa del proceso de fabricación, si es distinto del proceso aprobado, e información acerca de los controles desarrollados en las etapas críticas del proceso de fabricación y sobre los productos intermedios de producto terminado propuesto.
 5. Protocolo e informe del estudio de la validación del proceso. Los datos deben incluir las condiciones de transporte entre los sitios (si aplica).
 6. Descripción de lotes y resumen de los resultados cuantitativos previos y posteriores al cambio de las pruebas realizadas, en formato de tabla comparativa, de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial de producto terminado. No es necesario generar de manera concurrente los resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados históricos son aceptados. Los diseños de análisis reducidos niveles extremos (bracketing); puede ser aceptable cuando se justifique.
 7. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posterior al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por el fabricante con al menos tres (3) lotes del producto terminado a escala comercial fabricados con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas o de estrés durante un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar resultados de pruebas que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real y temperatura real (podría ser aceptable la posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real si se justifica adecuadamente; por ejemplo: si se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar en un plazo de 3 meses). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados. El fabricante debe comprometerse a realizar pruebas de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil del producto terminado en condiciones normales de almacenamiento y reportar a la ARCSA (mediante una solicitud de modificación) los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
 8. Justificación que las áreas de formulación y llenado propuestos son equivalentes a las previamente autorizadas.
 9. Información que describa los procedimientos de cambio de equipos compartidos en contacto con productos y los procedimientos de

segregación, según corresponda. Si no hay revisiones, el fabricante debe indicar que no se realizaron cambios en los procedimientos de cambio.

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

11. Proyecto de etiquetas, prospecto y Resumen de las Características del Producto para su autorización (según corresponda).

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
39. Cambios en el proceso de fabricación de producto terminado, que incluye:			
a. Aumento del tamaño de lote del proceso de fabricación en la etapa de formulación/llenado	Ninguno	1-6	Mayor
	1-4	1-6	Moderada
b. Adición o cambio de equipo (por ejemplo: tanque de formulación, portafiltros, línea de llenado y liofilizador)	Ninguna	1-7	Moderada
	5	2, 7, 8	Menor
c. Adición de un tamaño de lote limitado por la escala aprobada o disminución del tamaño de lote	Ninguna	1, 3-5	Moderada
	1-4, 8	1, 4	Menor
d. Adición de una nueva etapa de fabricación (por ejemplo: filtración)	3	1-6	Moderada
e. Equipo en contacto con el producto, cambio de equipo dedicado a compartido (por ejemplo, tanque de formulación, carcasa del filtro, línea y cabezal de llenado, liofilizador)	6, 7	2, 9	Menor
Condiciones			
1. La escala propuesta usa un equipo similar/comparable al aprobado (Nota: El cambio en el tamaño del equipo no se considera como el uso de un equipo similar/comparable).			

2. Cualquier cambio en el proceso de fabricación y/o de los controles durante el proceso son solo aquellos necesarios por el cambio en el tamaño del lote (por ejemplo: utilizan la misma formulación, controles y Procedimientos Operativos Estandarizados).
3. Los cambios no son resultado de acontecimientos que se repiten durante la fabricación ni por problemas con la estabilidad.
4. No hay cambios en el principio de los procedimientos de esterilización del producto final.
5. El cambio de equipo se considera "igual por igual" (es decir, en términos de material de contacto con el producto, tamaño del equipo y principios de funcionamiento).
6. El sitio está aprobado como 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.

Documentación de soporte

1. Descripción comparativa del proceso de fabricación, si es distinto del proceso aprobado e información acerca de los controles desarrollados en las etapas críticas del proceso de fabricación y sobre los productos intermedios del producto terminado propuesto.
2. Información de las pruebas de control realizadas durante el proceso, según sea el caso.
3. Protocolo e informe de los estudios de validación de procesos (por ejemplo: los medios de llenado) según sea el caso.
4. Descripción de lotes y resumen de resultados cuantitativos previos y posteriores al cambio de las pruebas realizadas, en formato de tabla comparativa, de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial de producto terminado. No es necesario generar de manera concurrente los resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados históricos son aceptados. Los diseños de análisis reducidos niveles extremos (bracketing); puede ser aceptable cuando se justifique.
5. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posterior al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por el fabricante con al menos tres (3) lotes del producto terminado a escala comercial fabricados con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas o de estrés durante un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar resultados de pruebas que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real y temperatura real (podría ser aceptable la posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real si se justifica adecuadamente; por ejemplo: si se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar en un plazo de 3 meses). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados

históricos son aceptados. El fabricante debe comprometerse a realizar pruebas de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil del producto terminado en condiciones normales de almacenamiento y reportar a la ARCSA (mediante una solicitud de modificación) los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.

6. Información sobre lixiviables y extraíbles, según sea el caso.
7. Información sobre el equipo nuevo y comparación de las similitudes y diferencias con respecto a los principios de operación y especificaciones entre el equipo nuevo y el reemplazado.
8. Justificación para considerar los equipos como similares o comparables si aplica.
9. Información que describe los procedimientos de cambio para los equipos de contacto de productos compartidos.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
40. Cambio en los controles (pruebas en proceso y/o criterios de aceptación) aplicados durante el proceso de fabricación o sobre productos intermedios, que incluye:			
a. Reducción de límites en el proceso	2, 3, 7	1, 4	Menor
b. Adición de nuevas pruebas y límites en el proceso	2, 3, 6	1-5, 8	Menor
c. Eliminación de una prueba no significativa en el proceso	2-4	1, 4, 7	Menor
d. La ampliación de límites aprobados en proceso	Ninguna	1- 4, 6, 8	Moderada
	1-3	1, 4, 5, 8	Menor
e. Eliminación de una prueba en el proceso que tenga un efecto significativo en la calidad global de producto terminado	Ninguna	1, 4, 6, 8	Moderada
f. Adición o cambio de una prueba en el proceso como	Ninguna	1-4, 6, 8	Moderada

resultado de un problema de seguridad o calidad			
41. Cambio de sitio donde se llevan a cabo las pruebas de control en proceso	1-3, 5, 6	9	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Sin cambios en las especificaciones que estén fuera de los límites aprobados del producto terminado. 2. Sin cambio en el perfil de impurezas fuera de los límites aprobados del producto terminado. 3. El cambio no ocurre por 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, cualquier característica física crítica o pureza microbiana). 5. El método de análisis remplazado mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad, si aplica. 6. No hay cambios en los límites de control durante el proceso que estén fuera de los límites aprobados. 7. El método de análisis permanece igual, o los cambios en el método son menores. 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Información aprobada sobre los controles utilizados en las etapas críticas del proceso de fabricación y en los intermediarios del IFA propuesto. 2. Especificación actualizada del producto terminado si ha sido cambiada. 3. Métodos analíticos, si aplica. 4. Tabla comparativa o descripción de las pruebas actuales y propuestas en el proceso, si aplica. 5. Descripción de lotes y resumen de resultados cuantitativos de las pruebas de liberación y en proceso previo y posterior al cambio, en formato de tabla comparativa, para un lote a escala comercial de producto terminado (deberá proporcionarse el certificado de análisis). No es necesario generar de manera concurrente los resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados históricos relevantes de pruebas son aceptables. Los datos de los dos siguientes lotes de producción completa deben estar disponibles y ser reportados a la ARCSA (a la Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior o quien ejerza sus competencias) por el titular del registro sanitario si se obtienen resultados fuera de especificaciones incluir el informe de acciones correctivas. El uso de un lote a menor escala puede ser aceptable cuando esté justificado. 6. Descripción de lotes y resumen de resultados cuantitativos de las pruebas de liberación y en proceso previo y posterior al cambio, en formato de tabla comparativa, de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial de 			

<p>producto terminado (deberá proporcionarse el certificado de análisis). No es necesario generar de manera concurrente los resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados históricos relevantes de pruebas son aceptables.</p> <p>7. Justificación o evaluación del riesgo que demuestre que el atributo no es significativo.</p> <p>8. Justificación de las nuevas pruebas y límites en proceso.</p> <p>9. Evidencia de que el nuevo sitio cumple con Buenas Prácticas de Manufactura o Buenas Prácticas de Laboratorio, según aplique.</p>

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
42. Cambios en las especificaciones / procedimiento analítico utilizado para liberar excipientes, que incluyen:			
a. Eliminación de una prueba	5, 8	1, 3	Menor
b. Adición de una prueba	4	1-3	Menor
c. Reemplazo de un método analítico	1-3	1, 2	Menor
d. Cambios menores a un método analítico aprobado	Ninguna	1, 2	Menor
e. Cambio de un método analítico interno por un método analítico reconocido farmacopéico	Ninguna	1, 2	Menor
f. Ampliación de un criterio de aceptación	Ninguna	1, 3	Moderada
g. Reducción de un criterio de aceptación	3, 4, 6, 7	1	Menor
Condiciones			
<p>1. Los resultados de la validación del método demuestran que el método analítico propuesto es equivalente al método previamente aprobado.</p> <p>2. El método de análisis que reemplaza al anterior mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad.</p> <p>3. El cambio está dentro del rango de los criterios de aceptación aprobados o se ha hecho para reflejar nuevas especificaciones en la monografía farmacopéica para el excipiente.</p> <p>4. Los criterios de aceptación para solventes residuales están dentro de los límites de aceptación reconocidos o aprobados, (por ejemplo: dentro de los</p>			

<p>límites de la Guía ICH para solventes residuales Clase 3 o requerimientos farmacopéicos).</p> <p>5. Se demuestra que la prueba eliminada es redundante con respecto a las pruebas restantes o no es un requerimiento farmacopéico.</p> <p>6. El método de análisis permanece igual o los cambios en la prueba de análisis son menores.</p> <p>7. El cambio no resulta de eventos inesperados que surgen durante la fabricación, por ejemplo: nuevas impurezas no validadas; cambio en los límites de impurezas totales.</p> <p>8. Tener un método de análisis alternativo previamente autorizado para las especificaciones de atributos y pruebas.</p>			
Documentación de soporte			
<p>1. Especificaciones actualizadas de los excipientes.</p> <p>2. Resultados equivalentes entre los métodos analítico internos y los farmacopéicos.</p> <p>3. Justificación de las especificaciones propuestas para excipientes (por ejemplo: demostrar la aplicabilidad de la monografía para el control del excipiente y el impacto potencial en el desempeño del producto terminado).</p>			
Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
43. Cambio en la norma / monografía (es decir especificaciones) atribuidas al excipiente	Ninguno	1-4	Moderada
	1-5	1-4	Menor
Condiciones			
<p>1. El cambio es de un método analítico interno a una norma/monografía de farmacopea.</p> <p>2. El cambio se realiza exclusivamente para cumplir con una norma/monografía de la farmacopea.</p> <p>3. No existe ningún cambio en las especificaciones de las propiedades funcionales del excipiente fuera de los rangos aprobados, ni ningún cambio que resulte en un impacto potencial en el desempeño del producto farmacéutico.</p> <p>4. No se eliminarán ensayos ni se reducirán los criterios de aceptación de las especificaciones aprobadas, salvo para cumplir con una norma/monografía de la farmacopea.</p> <p>5. No se eliminará ni cambiará ningún procedimiento analítico, excepto para cumplir con una norma/monografía de la farmacopea.</p>			
Documentación de soporte			
<p>1. Especificaciones actualizadas de los excipientes.</p>			

2. Resultados equivalentes entre los métodos analítico internos y los farmacopéicos.
3. Justificación de las especificaciones propuestas para excipientes (por ejemplo: demostrar la aplicabilidad de la monografía para el control del excipiente y el impacto potencial en el desempeño del producto terminado).
4. Una declaración de que se mantiene la consistencia de la calidad y del proceso de producción del excipiente.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
44. Cambio en la fuente de un excipiente de origen vegetal o sintético a humano o animal, que pueda ocasionar un riesgo viral o un riesgo de transmitir agentes EEB/EET	Ninguna	2-7	Mayor
45. Cambio en la fuente de un excipiente con riesgo de EET (por ejemplo: animal) a una fuente vegetal o sintética.	Ninguna	1, 3, 5, 6	Moderada
46. Cambio en la fuente de un excipiente con riesgo de EEB/EET a otra fuente con igual riesgo (por ejemplo: una fuente animal diferente, diferente país de origen)	5, 6	2-7	Menor
47. Cambio en la fabricación de un excipiente biológico.	Ninguna	2-7	Mayor
	2	2-7	Moderada
	1, 2	2-7	Menor
48. Cambio de fabricante de excipientes derivados de plasma (por ejemplo: seroalbúmina humana).	Ninguna	3-8	Mayor
	3, 4	5, 6, 9	Moderada
49. Cambio de fabricante de excipientes de origen no biológico o de origen	Ninguna	2, 3, 5-7	Moderada
	1, 5, 6	3	Menor

biológico (excluyendo excipientes derivados de plasma).			
50. Cambio en el sitio donde se efectúan las pruebas de control de calidad de los excipientes.	1	10	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. No hay cambios en las especificaciones de excipiente o producto terminado fuera de los límites aprobados. 2. El cambio no corresponde a excipientes derivados del plasma humano. 3. El nuevo excipiente derivado de plasma humano del nuevo fabricante es un producto ya aprobado por la Autoridad Sanitaria del país de origen y no ha modificado su proceso de fabricación desde su última aprobación. 4. El excipiente no influye en la estructura/conformación del IFA. 5. La fuente de riesgo de EEB/EET está cubierta por el certificado de conformidad y su riesgo es menor o igual al del material previamente aprobado. 6. El excipiente nuevo no requiere de evaluación de los datos de seguridad viral. 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Declaración emitida por el fabricante en el que indique que el origen del excipiente es totalmente vegetal o sintético. 2. Descripción de la fuente del excipiente (por ejemplo: especies animales, país de origen) y las etapas de su procesamiento para minimizar la exposición al riesgo de EEB/EET. 3. Datos de comparabilidad del excipiente propuesto con el excipiente aprobado, en términos de la caracterización fisicoquímica y perfil de impurezas. 4. Resumen y diagrama de flujo del proceso de fabricación y sus controles de las etapas críticas, incluir los productos intermedios del excipiente propuesto. 5. Descripción de lotes y resumen de los resultados cuantitativos de las pruebas realizadas, en formato de tabla comparativa, de al menos tres (3) lotes a escala comercial del excipiente propuesto. 6. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posterior al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por el fabricante con al menos tres (3) lotes del producto terminado a escala comercial fabricados con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas o de estrés durante un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar resultados de pruebas que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real y temperatura real (podría ser aceptable la posibilidad de 3 meses de datos en 			

tiempo real si se justifica adecuadamente; por ejemplo: si se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar en un plazo de 3 meses). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados. El fabricante debe comprometerse a realizar pruebas de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil del producto terminado en condiciones normales de almacenamiento y reportar a la ARCSA (mediante una solicitud de modificación) los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.

7. Información de la evaluación del riesgo con respecto a la contaminación potencial con agentes adventicios (Por ejemplo: impacto en los estudios de depuración viral, riesgo de EEB/EET) incluyendo la documentación de seguridad viral, si es necesario.
8. Los datos completos del proceso de fabricación y seguridad clínica, para sustentar el uso del excipiente propuesto derivado de plasma humano.
9. Carta del fabricante certificando que no se hicieron cambios al excipiente derivado de plasma, comparado con el excipiente actualmente aprobado.
10. Evidencia de que el nuevo sitio cumple con Buenas Prácticas de Manufactura o Buenas Prácticas de Laboratorio, según aplique.

Control de producto terminado

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
51. Cambios que afectan las pruebas de control de calidad de producto Terminado (liberación y estabilidad), que incluyen:			
a. Transferencia de pruebas de control de calidad de métodos no farmacopéicos a un nuevo sitio o a diferentes instalaciones dentro del mismo sitio aprobado	Ninguna	1, 2	Moderada
	1-3	1, 2	Menor
b. Transferencia de pruebas de control de calidad de métodos farmacopéicos a un nuevo sitio	Ninguna	1, 2	Moderada
	1	1, 2	Menor
Condiciones			

<ol style="list-style-type: none"> 1. Las pruebas de control de calidad transferidas, no incluyen ensayo de potencia o bioensayo. 2. No hay cambios en el método de prueba. 3. La transferencia se realiza dentro de una instalación aprobada en el registro sanitario vigente para la realización de otras pruebas.
Documentación de soporte
<ol style="list-style-type: none"> 1. Información que demuestre la calificación de transferencia de tecnología para los ensayos no farmacopeicos o la verificación para los ensayos farmacopeicos. 2. Evidencia de que el nuevo sitio cumple con Buenas Prácticas de Manufactura o Buenas Prácticas de Laboratorio, según aplique.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
52. Cambio en la norma/monografía (es decir, las especificaciones) atribuidas al producto farmacéutico, que incluye:			
a. Un cambio de una norma/monografía de farmacopea a una norma interna	Ninguna	1-5	Moderada
b. Un cambio de una norma interna a una norma/monografía de farmacopea o de una norma/monografía de farmacopea a otra norma/monografía de farmacopea diferente	1-4	1-3	Menor
53. Cambio en las especificaciones del producto farmacéutico a cumplir con una norma/monografía farmacopea actualizada	1, 2	1-3	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. El cambio se realiza exclusivamente para cumplir con una monografía de la farmacopea. 2. No hay cambios en las especificaciones del producto biológico fuera de los rangos aprobados. 			

<ol style="list-style-type: none"> 3. No se eliminarán ensayos ni se disminuirán los criterios de aceptación de las especificaciones aprobadas, salvo para cumplir con una norma/monografía de la farmacopea. 4. No se elimina ni modifica ningún procedimiento analítico, excepto para cumplir con una norma/monografía de la farmacopea.
Documentación de soporte
<ol style="list-style-type: none"> 1. Proyecto de etiquetas, prospecto y del Resumen de las Características del Producto para su autorización (cuando aplique). 2. Especificaciones actualizadas del producto farmacéutico propuesto. 3. Cuando se utilice un procedimiento analítico interno y se atribuya a una norma/monografía de la farmacopea, resultados de un estudio de equivalencia entre los métodos internos y los de la farmacopea. 4. Resúmenes de los informes de validación si se utilizan nuevos procedimientos analíticos. 5. Justificación de las especificaciones con datos.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
54. Cambios en la estrategia de control del producto farmacéutico, que incluye:			
a. Cambio de las pruebas finales del producto a las pruebas primarias del producto (por ejemplo: pruebas de liberación en tiempo real, tecnología analítica de procesos)	Ninguna	1-3, 5	Mayor
b. Adición de un nuevo atributo de calidad crítico en la estrategia de control	Ninguna	1-5	Moderada
c. Eliminación de un atributo de calidad crítico de la estrategia de control	Ninguna	1, 5	Moderada
Condiciones			
Ninguna.			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Información sobre los controles realizados en pasos críticos del proceso de fabricación y sobre los intermedios del producto propuesto. 2. Especificaciones actualizadas del producto farmacéutico propuesto. 3. Resúmenes de los procedimientos analíticos, si se utilizan nuevos procedimientos analíticos. 			

- | |
|---|
| <p>4. Resúmenes de los informes de validación, si se utilizan nuevos procedimientos analíticos para monitorear el nuevo atributo de calidad crítico en el momento de su liberación.</p> <p>5. Justificación y datos de soporte para cada cambio propuesto a la estrategia de control.</p> |
|---|

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
55.Cambio en las especificaciones / procedimiento analítico utilizado para liberar el producto terminado, que incluye:			
a. Eliminación de un procedimiento analítico y/o un criterio de aceptación	Ninguno	1, 6, 7	Moderado
b. Adición de una prueba	1, 2, 7	1-3, 5	Menor
c. Cambio de un método analítico	Ninguna	1-5	Moderada
	4, 5, 8	1, 4, 5	Menor
d. Cambios a un método de análisis aprobado	Ninguna	1-5	Moderada
	1, 3-5	2, 4, 5	Menor
e. Cambio de un método de análisis interno a un método de análisis farmacopéico	Ninguna	1-5	Moderada
	1, 5	1-3	Menor
f. Ampliación de un criterio de aceptación aprobado	Ninguna	1, 5, 7	Moderada
g. Limitación de un criterio de aceptación aprobado	1, 3, 6, 7	1	Menor
Condiciones			
<p>1. Sin cambio en las especificaciones/criterios que estén fuera de los límites aprobados para los ensayos utilizados en la liberación / estabilidad.</p> <p>2. La adición de una prueba no es para monitorear nuevas impurezas.</p> <p>3. El método de análisis es el mismo (por ejemplo: cambio en la longitud de la columna o temperatura, pero no un tipo diferente de columna o método) y no son detectadas nuevas impurezas.</p> <p>4. El método de análisis modificado mantiene o mejora la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad.</p> <p>5. El cambio no concierne a la prueba de potencia.</p> <p>6. Los criterios de aceptación para solventes residuales están dentro de los límites de aceptación reconocidos o aprobados, (por ejemplo: con los límites de ICH para solventes residuales Clase 3 o requerimientos farmacopéicos).</p>			

7. El cambio no resulta de eventos inesperados que surgen durante la fabricación (por ejemplo: nuevas impurezas no evaluadas; en el límite de impurezas totales).
8. El cambio se realiza de un ensayo farmacopéico a otro ensayo farmacopéico o el titular del registro sanitario ha demostrado una mayor comprensión de la relación entre los parámetros del método y el rendimiento del método definido por un enfoque de desarrollo sistemático que incluye estudios de robustez.

Documentación de soporte

1. Especificaciones propuestas del producto terminado.
2. Métodos de análisis cuando éstos sean nuevos.
3. Protocolo e Informe resultados de la validación del método de análisis cuando éstos sean nuevos.
4. Resultados comparativos que demuestren que los procedimientos analíticos aprobados y propuestos son equivalentes.
5. Justificación de los cambios de los métodos analíticos propuestos para producto terminado (por ejemplo: demostrar la aplicabilidad del método analítico para controlar el producto terminado, incluyendo los productos de degradación) o por el cambio de las especificaciones propuestas para producto terminado (por ejemplo: Demostración de la idoneidad del criterio de aceptación revisado para controlar el producto final).
6. Justificación de la eliminación de la prueba (por ejemplo: demostración de la idoneidad de la especificación revisada para controlar el producto final).
7. Justificación y evidencia de que la consistencia del control de calidad y el proceso de fabricación se mantienen.

Estándares o materiales de referencia

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
56. Cambio de un estándar de referencia primario	Ninguna	1, 2	Moderada
57. Cambio en el estándar de referencia farmacopéico a un estándar interno (sin relación con un estándar internacional)	Ninguna	1, 2	Moderada
58. Cambio en el estándar de referencia de uso interno (sin relación con	3	1, 2	Menor

un estándar internacional) a un estándar farmacopéico o internacional.			
59. Calificación de un lote nuevo del estándar de referencia contra el estándar de referencia aprobado (incluyendo la calificación de un lote nuevo del estándar secundario de referencia contra el estándar primario aprobado).	1	2	Menor
60. Cambio del protocolo de calificación del estándar de referencia	Ninguna	3, 4	Moderada
61. Ampliación de la vida útil del estándar de referencia	2	5	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. La calificación de un nuevo estándar de referencia es acorde con el protocolo aprobado. 2. La ampliación de la vida útil es acorde con el protocolo aprobado. 3. El estándar de referencia se utiliza para una prueba fisicoquímica. 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Proyecto de etiquetas, prospecto y del Resumen de las Características del Producto para su autorización (cuando aplique). 2. Datos de calificación de las normas o materiales de referencia propuestos (por ejemplo: fuente, caracterización, certificado de análisis). 3. Justificación para el cambio en el estándar de referencia. 4. Protocolo de calificación del estándar de referencia, actualizado. 5. Resumen de los estudios de estabilidad y resultados o datos de reanálisis para soportar los datos de la ampliación de la vida útil del estándar de referencia. 			

Sistema envase – cierre de productos farmacéuticos

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
	Ninguna	1-7	Moderada

62. Cambio del sistema de cierre del envase primario (por ejemplo: nuevo recubrimiento, adhesivo, tapón o tipo de vidrio) <i>Nota: la adición de un nuevo sistema envase-cierre (por ejemplo: la adición de una jeringa prellenada cuando la presentación actualmente aprobada es solo un vial) se considera un cambio de presentación; ver modificación 35.c</i>	4	3, 7	Menor
	1-3	3	Menor
63. Cambio de un envase reusable a desechable sin cambios en el material de contacto con el producto (por ejemplo: cambio de una pluma reusable a una pluma desechable).	Ninguna	1, 3, 6	Moderada
64. Eliminación de un sistema envase cierre	Ninguna	1	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. No hay cambios en el material del sistema envase – cierre, ni en los materiales de construcción 2. No hay cambios en la dimensión o forma del sistema envase-cierre 3. El cambio se realiza para mejorar la calidad del envase sin modificar el material de contacto del producto (por ejemplo: aumento del grosor del vidrio sin cambiar las dimensiones internas). 4. La parte modificada no está en contacto con el producto farmacéutico. 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Proyecto de etiquetas, prospecto y Resumen de las Características del Producto para su autorización (según corresponda). 2. Para productos estériles, protocolo e informe del estudio de validación del proceso de esterilización, a menos que se justifique lo contrario. 3. Descripción, especificaciones y métodos de análisis, del sistema envase-cierre propuesto, según corresponda (por ejemplo: descripción, materiales de construcción de los componentes de empaque primarios/secundarios, especificaciones) 4. Certificados de análisis del envase primario propuesto, resultados de las pruebas de hermeticidad/fuga, lixiviación de sustancias indeseables, la 			

- compatibilidad con el producto, y de la toxicidad y pruebas de reactividad biológica.
5. Resumen comparativo de los resultados cuantitativos de las pruebas realizadas, de al menos tres (3) lotes consecutivos a escala comercial de producto terminado, previos y posteriores al cambio del envase primario. Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; los resultados históricos relevantes de la prueba son aceptables. El diseño de análisis reducidos de categoría o niveles extremos (bracketing); puede ser aceptable cuando se justifique.
 6. Protocolo e informe de los estudios de estabilidad con resultados comparativos previos y posterior al cambio de las pruebas indicativas de estabilidad realizadas por el fabricante con al menos tres (3) lotes del producto terminado a escala comercial fabricados con los cambios propuestos y almacenados en condiciones aceleradas o de estrés durante un mínimo de 3 meses. También se deben proporcionar resultados de pruebas que cubran un mínimo de 6 meses en condiciones de tiempo real y temperatura real (podría ser aceptable la posibilidad de 3 meses de datos en tiempo real si se justifica adecuadamente; por ejemplo: si se puede demostrar que el efecto relevante, si está presente, ya se puede observar en un plazo de 3 meses). Los resultados de las pruebas comparativas previas al cambio no necesitan ser generados de manera simultánea; resultados históricos son aceptados. El fabricante debe comprometerse a realizar pruebas de estabilidad a largo plazo para sustentar la vida útil del producto terminado en condiciones normales de almacenamiento y reportar a la ARCSA (mediante una solicitud de modificación) los resultados de los estudios de estabilidad a largo plazo. Los diseños de análisis reducidos tales como factoriales fraccionales (matrixing) o categoría o niveles extremos (bracketing); el uso de lotes a menor escala, y/o menos de tres lotes; puede ser aceptable cuando se justifique.
 7. Información que demuestre la conveniencia del sistema envase-cierre propuesto con respecto a sus propiedades relevantes (por ejemplo: resultados del último estudio del llenado aséptico, resultados de transporte y/o estudios de interacción que demuestran la preservación de la integridad de las proteínas y el mantenimiento de la esterilidad de los productos estériles, el mantenimiento de la esterilidad en envase multidosis, pruebas de usuario, etc.).

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
65. Cambio de fabricante del envase primario, que involucra:			
a. Cambio o adición de un fabricante	1, 2	1, 2	Menor

<p><i>Nota: Un cambio en el sistema de cierre de un envase que involucre nuevos materiales de construcción, forma o dimensiones requeriría datos de respaldo, como los que se muestran para el cambio 62 sobre la modificación de un sistema de cierre de envase primario.</i></p>			
<p>b. Eliminación de un fabricante</p>	<p>Ninguna</p>	<p>Ninguno</p>	<p>Menor</p>
<p>Condiciones</p>			
<p>1. No cambia el tipo de envase primario referente a la composición, forma, dimensiones o el proceso de esterilización del envase primario o para sus componentes. 2. No cambia las especificaciones fuera de los límites aprobados del envase primario o de sus componentes.</p>			
<p>Documentación de soporte</p>			
<p>1. Carta del titular del Registro Sanitario certificando que no hay cambios en el envase primario. 2. Certificado de análisis para el envase suministrado por el nuevo proveedor y comparación con el certificado de análisis del envase aprobado.</p>			

<p>Descripción de la modificación</p>	<p>Condiciones</p>	<p>Documentación de soporte</p>	<p>Clasificación de la modificación</p>
<p>66. Cambio en las especificaciones usadas para liberar un componente del envase primario o un componente funcional del empaque secundario, que involucra:</p>			
<p>a. Eliminación de una prueba</p>	<p>1, 2</p>	<p>1, 2</p>	<p>Menor</p>
<p>b. Adición de una prueba</p>	<p>3</p>	<p>1, 2</p>	<p>Menor</p>
<p>c. Sustitución de un método de análisis</p>	<p>6, 7</p>	<p>1-3</p>	<p>Menor</p>
<p>d. Cambios menores a un método de análisis</p>	<p>4-7</p>	<p>1-3</p>	<p>Menor</p>
<p>e. Ampliación de un criterio de aceptación</p>	<p>Ninguna</p>	<p>1, 2</p>	<p>Moderada</p>

f. Reducción de un criterio de aceptación	8	1	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. La prueba eliminada ha demostrado ser redundante con respecto a las pruebas restantes o ya no es un requerimiento farmacopéico. 2. El cambio en las especificaciones no afecta las propiedades funcionales de los componentes de sistema envase-cierre, ni resulta un impacto potencial en el funcionamiento del producto terminado. 3. El cambio no ocurre por eventos recurrentes originados durante la fabricación o por problemas de estabilidad. 4. No hay cambio en los criterios de aceptación fuera de los límites aprobados. 5. El nuevo método de análisis es del mismo tipo. 6. Los resultados de la validación del método analítico, demuestran que el método de análisis nuevo o modificado, es al menos equivalente al método de análisis aprobado. 7. El método de análisis nuevo o modificado mantiene o afina la precisión, exactitud, especificidad y sensibilidad. 8. El cambio está dentro del rango de criterios de aceptación aprobados. 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Actualización de las especificaciones propuestas para liberar un componente del envase primario o un componente funcional del empaque secundario. 2. Justificación del cambio en la especificación de un componente primario del sistema envase-cierre. 3. Descripción del método de análisis y si aplica su validación. 			

Estabilidad

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
67. Cambio en la vida útil del producto terminado, que incluye:			
a. Ampliación (incluye la vida útil de producto terminado, una vez abierto y para reconstitución)	Ninguna	1-5	Moderada
b. Reducción (incluye la vida útil del producto terminado, una vez abierto y para reconstitución)	Ninguna	1-5	Moderada
Condiciones			
Ninguna.			

Documentación de soporte
<ol style="list-style-type: none"> 1. Proyecto de etiquetas, prospecto y Resumen de las Características del Producto para su autorización (según corresponda). 2. Condiciones de almacenamiento propuestas y vida útil, según corresponda. 3. Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación actualizado. 4. Justificación del cambio solicitado. 5. Resultados de las pruebas de estabilidad en tiempo real y a temperatura real, que cubran la vida útil propuesta, generados en al menos tres (3) lotes a escala comercial, a menos que se justifique lo contrario.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
68. Cambio en el protocolo de estabilidad del producto terminado posterior a la aprobación, que incluye:			
a. Cambio sustancial al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o compromiso de estabilidad, tal como eliminación de una prueba, reemplazo de un procedimiento analítico, o cambio en la temperatura de almacenamiento	Ninguna	1-5	Moderada
b. Adición de prueba(s) en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación	1	1, 2, 4, 5	Menor
c. Eliminación de tiempo(s) de muestreo en el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación dentro del tiempo de vida útil aprobado	2	4, 5	Menor
d. Eliminación de las pruebas de esterilidad por las pruebas de integridad del sistema de envase/cierre.	Ninguna	1, 2, 4, 5	Moderada
	3	4, 5	Menor
Condiciones			

<ol style="list-style-type: none"> 1. La adición de prueba(s) no se debe a problemas de estabilidad o a la identificación de nuevas impurezas. 2. La eliminación de puntos de tiempo se realiza de acuerdo con las pautas pertinentes. 3. El método utilizado para demostrar la integridad del sistema envase-cierre ya ha sido aprobado como parte de una solicitud anterior relacionada con el producto farmacéutico.
Documentación de soporte
<ol style="list-style-type: none"> 1. Especificación, métodos de análisis, si se utilizan nuevos métodos analíticos. 2. Protocolo e informe del estudio de validación, si se utilizan nuevos métodos analíticos. 3. Condiciones propuestas de almacenamiento y/o de vida útil, según corresponda. 4. Actualización del protocolo de estabilidad posterior a la aprobación o compromiso de estabilidad. 5. Resultados comparativos que demuestren que los procedimientos analíticos aprobados y propuestos son equivalentes.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
69. Cambio en las condiciones de almacenamiento etiquetadas en el producto terminado, disolvente o producto reconstituido, que involucra:			
a. Adición o cambio de las condiciones de almacenamiento de producto terminado, disuelto o reconstituido (por ejemplo: ampliación o reducción de un criterio de temperatura, adición o modificación de condiciones de cadena de temperatura controlada)	Ninguna	1-4, 6	Moderada
b. Adición de una leyenda precautoria (por ejemplo: No congelar)	Ninguna	1, 2, 4, 5	Moderada
c. Eliminación de una leyenda precautoria (por ejemplo: no congelar)	Ninguna	1, 2, 4, 6	Moderada
Condiciones			

Ninguna.
Documentación de soporte
<ol style="list-style-type: none"> 1. Proyecto de etiquetas, prospecto y Resumen de las Características del Producto para su autorización (según corresponda). 2. Condiciones de almacenamiento y vida útil propuestos. 3. Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad actualizados. 4. Justificación del cambio en la etiqueta de la declaración de las condiciones de almacenamiento o leyendas precautorias. 5. Resultados de 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 pruebas de estabilidad en condiciones apropiadas que cubran la vida útil propuesta, generados en al menos tres lotes a escala comercial, a menos que se justifique lo contrario.

2.4. Requisitos para las modificaciones de complejidad alta (mayor), media (moderada) o baja (menor) relacionadas con la seguridad y eficacia de los hemoderivados, productos biotecnológicos y biosimilares, productos alérgenos de origen biológico, sueros inmunes y medicamentos de terapia avanzada

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
1. Cambio de la indicación terapéutica:			
a. Adición de una nueva indicación terapéutica (por ejemplo: prevención de una enfermedad no especificada previamente) <i>Nota: No aplica para productos biosimilares que deseen incluir una nueva indicación terapéutica que no ha sido aprobada para el producto biológico de referencia por la autoridad competente del país de origen del producto y/o del país donde se comercializa.</i>	Ninguna	1-6	Mayor
b. Modificación de una indicación aprobada (por ejemplo: ampliación del grupo etario). <i>Nota: No aplica para productos biosimilares que deseen</i>	Ninguna	1-6	Mayor

<i>modificar una indicación terapéutica que no ha sido aprobada para el producto biológico de referencia por la autoridad competente del país de origen del producto y/o del país donde se comercializa.</i>			
c. Eliminación de una indicación terapéutica	Ninguna	1, 4, 6	Moderada
2. Cambio en la dosis recomendada y/o esquema de dosificación <i>Nota: No aplica para productos biosimilares que deseen modificar la posología/dosificación que no ha sido aprobada para el producto biológico de referencia por la autoridad competente del país de origen del producto y/o del país donde se comercializa.</i>	Ninguna	1-5	Mayor
3. Cambios en las medidas existentes de manejo de riesgo			
a. Inclusión de grupos de riesgo específicos (por ejemplo: mujeres embarazadas o pacientes inmunocomprometidos)	Ninguna	1, 3	Mayor
b. Eliminación de una contraindicación (por ejemplo: uso en mujeres embarazadas)	Ninguna	1-4	Mayor
c. Inclusión de una vía de administración <i>Nota: No aplica para productos biosimilares que deseen incluir una vía de administración que no ha sido aprobada para el producto biológico de referencia por la autoridad competente del país de origen del producto y/o del país donde se comercializa.</i>	Ninguna	1-4, 6	Mayor
4. Cambios en la seguridad:			
a. Adición de una contraindicación	1	1-5	Menor

b. Adición de leyenda de advertencia	1	1-5	Menor
Condiciones			
1. Urgente y requiere una rápida implementación.			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Justificación técnica y descripción detallada del cambio propuesto, empleando el formato de tabla comparativa. 2. Actualización de estudios clínicos, estudios clínicos post- comercialización, resultados en seguridad y eficacia. En casos debidamente justificados se aceptarán los informes de los estudios clínicos que hayan culminado la fecha de finalización primaria, conforme su protocolo aprobado por la autoridad competente del país donde se realizó dicho estudio. Adicionalmente, se podrá presentar la “Evidencia de la Vida Real” y “Datos de la Vida Real” como complemento a los estudios clínicos. 3. Resumen de los métodos utilizados y de los estudios realizados para evaluar el efecto del cambio en la seguridad o eficacia del producto biológico o el reporte de análisis de los resultados de los estudios realizados. 4. Etiquetas, prospecto y Resumen de las Características del Producto previamente autorizados y las versiones actualizadas para su posterior autorización. 5. Plan de Manejo de Riesgos, actividades adicionales de Farmacovigilancia y/o Minimización del Riesgos o las observaciones que indique el Centro Nacional de Farmacovigilancia, según corresponda. 6. Secciones del CTD impactadas por la modificación, según corresponda. 			

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
5. Modificación en la información administrativa del etiquetado, prospecto y del Resumen de las Características del Producto			
a. Cambio de la razón social del titular del registro sanitario	1, 2	1-5	Menor
b. Cambio de la razón social del titular del producto	1, 2	1, 5, 6, 7	Menor
c. Cambio de la razón social del fabricante del producto terminado o del acondicionador	1, 2	1, 2, 3, 5, 6, 8	Menor
d. Cambio de la razón social del fabricante del IFA	1, 2	1, 5, 6, 8	Menor
e. Cambio del titular del registro sanitario (cesión de derechos)	1, 2	1, 2, 9, 10	Menor
f. Cambio de titular del producto	1, 2	1, 6, 7, 11	Menor

g. Actualización de la información existente sobre la literatura de referencia bibliográfica (sin agregar o eliminar)	1, 2	1-3	Menor
Condiciones			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Cambios que no requieren datos clínicos de eficacia, seguridad o datos de farmacovigilancia intensiva. 2. Sin cambios en el sitio de fabricación y condiciones de calidad. 			
Documentación de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Justificación técnica y descripción detallada del cambio propuesto, empleando el formato de tabla comparativa. 2. Proyecto de etiquetas interna y externa (según corresponda) para su autorización. 3. Prospecto y Resumen de las Características del Producto actualizados (según corresponda) para su autorización. 4. Poder del titular del producto al titular del registro sanitario con la nueva razón social, legalizado (notariado) o apostillado / consularizado (únicamente para documentos extranjeros). 5. Escritura pública o documento equivalente en el que se indique el cambio de la razón social emitido por la autoridad competente del país de origen del titular del producto, del fabricante del IFA, del producto terminado o del acondicionador, legalizada (notarizada) y apostillado / consularizado (únicamente para documentos extranjeros). 6. Certificado de Producto Farmacéutico actualizado, cuando aplique. El Certificado debe estar apostillado o consularizado salvo las excepciones descritas en el Art. 12 de la Resolución ARCSA-DE-2024-049-DASP. 7. Poder del titular del producto actualizado, al titular del registro sanitario vigente, legalizado (notariado) o apostillado / consularizado (únicamente para documentos extranjeros). 8. Código del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura actualizado (para laboratorio nacional) o Código de registro del certificado de BPM actualizado (para laboratorio farmacéutico extranjero). 9. Poder del titular del producto al nuevo solicitante del registro sanitario, revocando el poder al anterior solicitante, legalizado (notariado) o apostillado / consularizado (únicamente para documentos extranjeros). 10. Escritura pública o documento equivalente de cesión de derechos de Titularidad de los Registros Sanitarios (del anterior titular del registro sanitario al nuevo titular de registro sanitario), notarizado. Se debe identificar los números de los registros sanitarios de los productos biológicos de uso humano en los cuales se cederá la titularidad. 11. Escritura pública o documento equivalente de cesión de derechos de Titularidad de los productos (del anterior titular al nuevo titular del producto), legalizada (notarizada) y apostillado / consularizado (únicamente para documentos 			

extranjeros). Se debe identificar el número de registro o nombre del producto biológico de uso humano para el cual se cederá la titularidad.

Descripción de la modificación	Condiciones	Documentación de soporte	Clasificación de la modificación
6. Modificación en la información del etiquetado, prospecto y del Resumen de las Características del Producto			
a. Incorporación de una reacción adversa no identificada previamente por estar causalmente relacionada con el uso del producto biológico. b. Cambio en la frecuencia de la ocurrencia de una reacción adversa dada. c. Ampliación del texto de la información de etiquetado del producto en relación con las contraindicaciones, las leyendas de advertencias, precauciones y reacciones adversas. d. Ampliación del texto del Resumen de las Características del Producto no contempladas en los numerales anteriores	1	1-5	Moderada
e. Adición de una contraindicación o una advertencia (por ejemplo: identificación de una subpoblación específica en mayor riesgo, tal como personas con una condición concomitante o tomando medicamentos concomitantes o un grupo etario específico).	1, 2	1-5	Menor
Condiciones			
1. Cambios que impactan el uso clínico. 2. Pueden incluir la provisión de acciones recomendadas de manejo del riesgo (por ejemplo: pruebas requeridas previas a la administración del producto, monitoreo específico después de la administración, aseguramiento del conocimiento del paciente de ciertos riesgos).			

Documentación de soporte

1. Justificación técnica y descripción detallada del cambio propuesto, empleando el formato de tabla comparativa.
2. Resumen de los estudios clínicos.
3. Referencias bibliográficas que sustenten el cambio.
4. Información modificada en la etiqueta externa, prospecto y Resumen de las Características del Producto (según corresponda) para su autorización.
5. Plan de Manejo de Riesgos, actividades adicionales de Farmacovigilancia y/o Minimización del Riesgos o las observaciones que indique el Centro Nacional de Farmacovigilancia, según corresponda.



Mgs. Jaqueline Vargas Camacho
DIRECTORA (E)

Quito:
Calle Mañosca 201 y Av. 10 de Agosto
Atención ciudadana
Telf.: 3941-800
Ext.: 3134

www.registroficial.gob.ec

MG/FA

El Pleno de la Corte Constitucional mediante Resolución Administrativa No. 010-AD-CC-2019, resolvió la gratuidad de la publicación virtual del Registro Oficial y sus productos, así como la eliminación de su publicación en sustrato papel, como un derecho de acceso gratuito de la información a la ciudadanía ecuatoriana.

"Al servicio del país desde el 1º de julio de 1895"

El Registro Oficial no se responsabiliza por los errores ortográficos, gramaticales, de fondo y/o de forma que contengan los documentos publicados, dichos documentos remitidos por las diferentes instituciones para su publicación, son transcritos fielmente a sus originales, los mismos que se encuentran archivados y son nuestro respaldo.