

Número	Tipo De Modificación	Requisitos
A 1	Ampliación en la presentación comercial  Variación en la cantidad de unidades del empaque, el peso o el volumen de llenado.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las Características del producto, etiquetado y prospecto, ítem iii, iv y v de la presente NTON. 4) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio.
A 2	Cambio o modificación en el nombre del producto	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio. 4) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las Características del producto, etiquetado y prospecto, ítem iii, iv y v de la presente NTON.
A 3	Cambio de razón social del fabricante, empacador o titular.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3) Documento legal que acredite el cambio debidamente legalizado. 4) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las Características del producto, etiquetado y prospecto, ítem iii, iv y v de la presente NTON.
A 4	Cambios en la monografía e inserto.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3) Monografía e inserto actualizado con los cambios identificados. 4) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que acredite el cambio. 5) Lista de Referencia Bibliográfica o en su defecto, estudios clínicos según lo establecido en el numeral 6.1.5 de la presente NTON.
A 5	Cambio en el periodo de vida útil.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3) Informe del Estudio actualizado de Estabilidad acorde a la Guía Guidelines on stability evaluation of vaccines, WHO/BS/06.2049. 4) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que acredite el cambio.
A 6	Cambio en las condiciones de almacenamiento.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3) Informe del nuevo Estudio de Estabilidad acorde a la Guía Guidelines on stability evaluation of vaccines, WHO/BS/06.2049. 4) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las Características del producto, etiquetado y prospecto, ítem iii, iv y v de la presente NTON. 5) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que acredite el cambio.
A 7	Cambio de empacador Primario.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo empacador según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem iv de la presente NTON. 4) Contrato con el nuevo empacador o en su defecto el extracto relativo a las partes del contrato de acondicionamiento, cuando aplique, en original o fotocopia autenticada o certificada del documento legalizado, que contenga al menos la siguiente información: a) Firmado por el titular y el acondicionador en forma conjunta o por separado. b) Compromiso de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. c) Establecer las condiciones de acondicionamiento, análisis cuando aplique, o cualquier otra gestión técnica relacionada con estos. d) Debe describir el manejo del material de acondicionamiento, material a granel y producto terminado y en el caso que sean rechazados. e) Permitir el ingreso del contratante a las instalaciones del contratista (contratado) para auditorías. f) Permitir el ingreso del contratista (contratado) a las instalaciones del contratante. g) Listar cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato. 5) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos, según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las Características del producto, etiquetado y prospecto, ítem iii, iv y v de la presente NTON. 6) Informe del nuevo Estudio de Estabilidad acorde a la Guía Guidelines on stability evaluation of vaccines, WHO/BS/06.2049. 7) Documento emitido por el Titular del producto o su Representante Legal indicando lo establecido para cambio de empacador.

A 8	Cambio de Empacador Secundario.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Comprobante de pago.</li> <li>2) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable.</li> <li>3) Contrato con el nuevo empacador o en su defecto el extracto relativo a las partes del contrato de acondicionamiento, cuando aplique, en original o fotocopia autenticada o certificada del documento legalizado, que contenga al menos la siguiente información: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Firmado por el titular y el acondicionador en forma conjunta o por separado.</li> <li>b) Compromiso de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.</li> <li>c) Establecer las condiciones de acondicionamiento, análisis cuando aplique, o cualquier otra gestión técnica relacionada con estos.</li> <li>d) Debe describir el manejo del material de acondicionamiento, material a granel y producto terminado y en el caso que sean rechazados.</li> <li>e) Permitir el ingreso del contratante a las instalaciones del contratista (contratado) para auditorias.</li> <li>f) Permitir el ingreso del contratista (contratado) a las instalaciones del contratante.</li> <li>g) Listar cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato.</li> </ol> </li> <li>4) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos, según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las Características del producto, etiquetado y prospecto, ítem iii, iv y v de la presente NTON.</li> <li>5) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo empacador según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem iv de la presente NTON.</li> </ol> <p>1) Documento emitido por el Titular o su Representante legal que declare el cambio.</p>
A 9	Cambio en el tipo de material del empaque primario o del sistema envase-cierre.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Comprobante de pago.</li> <li>2) Solicitud firmada y sellada por Profesional Responsable.</li> <li>3) Informe del nuevo Estudio de Estabilidad acorde la Guía Guidelines on stability evaluation of vaccines, WHO/BS/06.2049.</li> <li>4) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos, según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las Características del producto, etiquetado y prospecto, ítem iii, iv y v de la presente NTON.</li> <li>5) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio.</li> </ol>
A 10	Adición de un nuevo empaque primario.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Comprobante de pago.</li> <li>2) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable.</li> <li>3) Informe del nuevo Estudio de Estabilidad acorde la Guía Guidelines on stability evaluation of vaccines, WHO/BS/06.2049.</li> <li>4) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos, según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las Características del producto, etiquetado y prospecto, ítem iii, iv y v de la presente NTON.</li> <li>5) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio.</li> </ol>
A 11	Cambio de titular.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Comprobante de pago.</li> <li>2) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable.</li> <li>3) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos, según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las Características del producto, etiquetado y prospecto, ítem iii, iv y v de la presente NTON.</li> <li>4) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio.</li> <li>5) Contrato de fabricación con el nuevo titular o en su defecto el extracto relativo a las partes del contrato de fabricación, cuando aplique, en original o fotocopia autenticada o certificada del documento legalizado, que contenga al menos la siguiente información: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Firmado por el titular y el fabricante en forma conjunta o por separado.</li> <li>b) Compromiso de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.</li> <li>c) Establecer las condiciones de fabricación, acondicionamiento, análisis cuando aplique, o cualquier otra gestión técnica relacionada con estos.</li> <li>d) Debe describir el manejo del material de acondicionamiento, material a granel y producto terminado y en el caso que sean rechazados.</li> <li>e) Permitir el ingreso del contratante a las instalaciones del contratista (contratado) para auditorias.</li> <li>f) Permitir el ingreso del contratista (contratado) a las instalaciones del contratante.</li> <li>g) Listar cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato.</li> </ol> </li> </ol>

A 12	<p>En caso de fabricación por terceros:</p> <p>a) Cambio de fabricante.</p> <p>b) Cambio de fabricante y de país de origen.</p>	<p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable.</p> <p>3) Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) o Certificado de Libre Venta (CLV) tipo OMS, según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem v de la presente NTON.</p> <p>4) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos, según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las Características del producto, etiquetado y prospecto, ítem iii, iv y v de la presente NTON.</p> <p>5) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo fabricante según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem iv de la presente NTON.</p> <p>6) Informe del nuevo Estudio de Estabilidad acorde a la Guía Guidelines on stability evaluation of vaccines, WHO/BS/06.2049.</p> <p>7) Un ejemplar del producto terminado, según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las Características del producto, etiquetado y prospecto, ítem vi de la presente NTON.</p> <p>8) Muestras del producto terminado conforme a lo establecido en los Requisitos de Liberación de Lotes de Vacunas de Uso Humano para la verificación de la calidad.</p> <p>9) Metodología Analítica validada según RTCA Validación de Métodos Analíticos.</p> <p>10) Contrato con el nuevo fabricante o en su defecto el extracto relativo a las partes del contrato de fabricación, cuando aplique, en original o fotocopia autenticada o certificada del documento legalizado, que contenga al menos la siguiente información:</p> <p>a) Firmado por el titular y el fabricante en forma conjunta o por separado.</p> <p>b) Compromiso de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.</p> <p>c) Establecer las condiciones de fabricación, acondicionamiento, análisis cuando aplique, o cualquier otra gestión técnica relacionada con estos.</p> <p>d) Debe describir el manejo del material de acondicionamiento, material a granel y producto terminado y en el caso que sean rechazados.</p> <p>e) Permitir el ingreso del contratante a las instalaciones del contratista (contratado) para auditorias.</p> <p>f) Permitir el ingreso del contratista (contratado) a las instalaciones del contratante.</p> <p>g) Listar cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato.</p> <p>11) Estándares</p> <p>a) primarios o materias primas estandarizadas.</p> <p>b) Estándares de las sustancias relacionadas y/o de los productos de degradación, cuando la metodología lo requiera.</p> <p>En ambos casos con su respectiva trazabilidad mediante una fotocopia del certificado de análisis, a excepción de muestras de farmacopea oficial que no cuentan con estos certificados.</p> <p>La Autoridad Reguladora evaluará de acuerdo a riesgo sanitario, el requerimiento de presentar los estándares de las sustancias relacionadas y/o productos de degradación.</p> <p>12) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio.</p>
A 13	Cambio de modalidad de venta.	<p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable.</p> <p>3) Información que justifique el cambio emitido por el Titular o su Representante legal.</p> <p>4) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos, según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las Características del producto, etiquetado y prospecto, ítem iii, iv y v de la presente NTON.</p>
A 14	Cambio de excipientes.	<p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable.</p> <p>3) Fórmula Cualitativa completa por unidad de dosis según numeral 6.1.1 inciso 2. Formato de solicitud, ítem xvi de la presente NTON, en original firmada y sellada por el Profesional Responsable del Laboratorio fabricante o Propietario de la vacuna.</p> <p>4) Informe del nuevo Estudio de Estabilidad acorde a la Guía Guidelines on stability evaluation of vaccines, WHO/BS/06.2049.</p> <p>5) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos, según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las Características del producto, etiquetado y prospecto, ítem iii, iv y v de la presente NTON.</p> <p>6) Muestras del producto terminado originales conforme a lo establecido en los Requisitos de Liberación de Lotes de Vacunas de Uso Humano para la verificación de la calidad.</p> <p>7) Estándar de referencia del principio activo con su respectivo certificado.</p> <p>8) Justificación técnica del cambio.</p> <p>9) Metodología analítica actualizada y validada.</p> <p>10) Especificaciones del producto terminado actualizadas.</p> <p>11) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio.</p>
A 15	Cambio de información en el etiquetado primario y secundario.	<p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable.</p> <p>3) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos, según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las Características del producto, etiquetado y prospecto, ítem iii, iv y v de la presente NTON.</p> <p>4) Documentación técnica que justifique el cambio emitido por el Titular o su Representante Legal.</p>

A 16	Cambio en el sitio de fabricación dentro de un mismo país.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Comprobante de pago</li> <li>2) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable.</li> <li>3) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo fabricante según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem iv de la presente NTON.</li> <li>4) Informe del nuevo Estudio de Estabilidad acorde la Guía Guidelines on stability evaluation of vaccines, WHO/BS/06.2049.</li> <li>5) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio.</li> </ol>
A 17	Cambio en el Representante Legal o del Profesional Responsable	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Comprobante de pago.</li> <li>2) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable.</li> <li>3) Representante Legal: Poder otorgado por el titular del producto debidamente legalizado o apostillado.</li> <li>4) Profesional Responsable: Poder otorgado por el titular del producto o por el Representante Legal debidamente legalizado o apostillado.</li> </ol>
A 18	Cambio o Actualización en las especificaciones del producto terminado	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Comprobante de pago.</li> <li>2) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable.</li> <li>3) Nuevas especificaciones del producto terminado.</li> <li>4) Justificación que respalde el cambio solicitado acompañado de la información científica en el que se apoya dicho cambio.</li> <li>5) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio.</li> </ol>
A 19	Cambio o Actualización de la Metodología Analítica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Comprobante de pago</li> <li>2) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable.</li> <li>3) Documentación de validación según lo establecido en el RTCA de validación de Métodos Analíticos para la evaluación de la calidad de los medicamentos vigente.</li> <li>4) Justificación que respalde el cambio.</li> <li>5) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio</li> </ol>
A 20	Ampliación de Indicaciones Terapéuticas	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Comprobante de pago.</li> <li>2) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable.</li> <li>3) Monografía terapéutica e inserto actualizado.</li> <li>4) Estudios clínicos conforme lo establecido en el numeral 6.1.5 de la presenta NTON que respalden la nueva indicación.</li> <li>5) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio.</li> </ol>
A 21	Cambio de Origen	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Comprobante de pago.</li> <li>2) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable.</li> <li>3) Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) o Certificado de Libre Venta (CLV) tipo OMS, según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem v de la presente NTON.</li> <li>4) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos, según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las Características del producto, etiquetado y prospecto, ítem iii, iv y v de la presente NTON.</li> <li>5) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo fabricante según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem iv de la presente NTON.</li> <li>6) Informe del nuevo Estudio de Estabilidad acorde la Guía Guidelines on stability evaluation of vaccines, WHO/BS/06.2049.</li> <li>7) Un ejemplar del producto terminado, según según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las Características del producto, etiquetado y prospecto, ítem vi de la presente NTON.</li> <li>8) Muestras del producto terminado originales conforme a lo establecido en los Requisitos de Liberación de Lotes de Vacunas de Uso Humano para la verificación de la calidad.</li> <li>9) Metodología analítica validada según lo establecido en el RTCA de validación de Métodos Analíticos para la evaluación de la calidad de los medicamentos vigente.</li> <li>10) Estándares <ol style="list-style-type: none"> <li>c) primarios o materias primas estandarizadas.</li> <li>d) Estándares de las sustancias relacionadas y/o de los productos de degradación, cuando la metodología lo requiera.</li> </ol> </li> </ol> <p>En ambos casos con su respectiva trazabilidad mediante una fotocopia del certificado de análisis, a excepción de muestras de farmacopea oficial que no cuentan con estos certificados.</p> <p>La Autoridad Reguladora evaluará de acuerdo a riesgo sanitario, el requerimiento de presentar los estándares de las sustancias relacionadas y/o productos de degradación.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>11) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio</li> </ol>
A 22	Cambio de antígeno o cambio de forma farmacéutica.	Se debe realizar un nuevo registro sanitario.

A 23	Cambio de fabricante del solvente	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable.</li> <li>2) Documento emitido por el titular o su Representante Legal que declare el cambio y justificación.</li> <li>3) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo fabricante del solvente según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem iv de la presente NTON.</li> <li>4) Contrato de fabricación con el nuevo fabricante del solvente o en su defecto el extracto relativo a las partes del contrato de fabricación, cuando aplique, en original o fotocopia autenticada o certificada del documento legalizado, que contenga al menos la siguiente información: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Firmado por el titular y el fabricante en forma conjunta o por separado.</li> <li>b) Compromiso de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.</li> <li>c) Establecer las condiciones de producción, análisis cuando aplique, o cualquier otra gestión técnica relacionada con estos.</li> <li>d) Debe describir el manejo de materias primas, material de acondicionamiento, material a granel y producto terminado y en el caso que sean rechazados.</li> <li>e) Permitir el ingreso del contratante a las instalaciones del contratista (contratado) para auditorias.</li> <li>f) Permitir el ingreso del contratista (contratado) a las instalaciones del contratante.</li> <li>g) Listar cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato.</li> </ol> </li> <li>5) Informe del nuevo Estudio de Estabilidad acorde la Guía Guidelines on stability evaluation of vaccines, WHO/BS/06.2049.</li> <li>6) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos, según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las Características del producto, etiquetado y prospecto, ítem iii, iv y v de la presente NTON.</li> <li>7) Comprobante de pago.</li> </ol>
A 24	Actualización de cepa de Vacuna de influenza estacional	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable.</li> <li>2) Declaratoria de la OMS sobre la composición de las nuevas cepas para la influenza estacional de la próxima temporada.</li> <li>3) Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) o Certificado de Libre Venta (CLV) tipo OMS, según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem v de la presente NTON, emitido por la Autoridad Reguladora del Propietario de la vacuna donde se apruebe la composición de las cepas de la próxima temporada.</li> <li>4) Fórmula Cualitativa-cuantitativa completa por unidad de dosis según numeral 6.1.1 inciso 2. Formato de solicitud, ítem xvi de la presente NTON, en original firmada y sellada por el Profesional Responsable del Laboratorio fabricante o Propietario de la vacuna.</li> <li>5) Monografía e inserto actualizados con los cambios identificados.</li> <li>6) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos, según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las Características del producto, etiquetado y prospecto, ítem iii, iv y v de la presente NTON.</li> <li>7) Comprobante de pago.</li> </ol>
A 25	Cambio en el proceso de fabricación y/o controles durante el proceso.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable.</li> <li>2) Documento emitido por el titular o su Representante Legal que declare el cambio y justificación.</li> <li>3) Descripción del proceso de fabricación y/o controles del proceso actualizados.</li> <li>4) Justificación del cambio incluyendo las implicaciones en la calidad, seguridad y eficacia del producto con respecto al aprobado.</li> <li>5) Validación del proceso de fabricación actualizado.</li> <li>6) Resultados de la evaluación comparativa al menos tres (3) lotes del producto final elaborado con el nuevo proceso de fabricación con respecto al aprobado.</li> <li>7) Comprobante de pago.</li> </ol>

## 2. MODIFICACIONES QUE DEBEN NOTIFICARSE A LA AUTORIDAD REGULADORA Y NO REQUIEREN APROBACIÓN PREVIA.

Número	Tipo De Modificación	Requisitos
B 1	Cambio del material o dimensiones del empaque Secundario.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable.</li> <li>2) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio</li> <li>3) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos, según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las Características del producto, etiquetado y prospecto, ítem iii, iv y v de la presente NTON.</li> </ol>
B 2	Cambio del diseño del etiquetado del empaque primario y secundario	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable.</li> <li>2) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio</li> <li>3) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos, según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las Características del producto, etiquetado y prospecto, ítem iii, iv y v de la presente NTON.</li> </ol>

B 3	Descontinuación de presentaciones registradas	1) Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable. 2) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio.
B 4	Cambio en la información de seguridad del producto.	1) Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable 2) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que avale el cambio 3) Monografía e inserto con el cambio señalado, según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las Características del producto, etiquetado y prospecto, ítem i y v de la presente NTON.
B 5	Cambio o ampliación de distribuidor	1) Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable. 2) Documento legal que avale el cambio o la ampliación emitido por el titular o su Representante Legal.

### 3. CLASIFICACIÓN Y REQUISITOS A PRESENTAR PARA LAS MODIFICACIONES AL PRINCIPIO ACTIVO DE LA VACUNA REGISTRADA.

Modificaciones que requieren aprobación previa por la Dirección de Farmacia		
Número	Tipo De Modificación	Requisitos
C 1	Cambio de razón social del fabricante	1) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 2) Documento legal que acredite el cambio debidamente legalizado o apostillado. 3) Documento emitido por el Propietario de la Vacuna o su Representante Legal que declare el cambio y justificación. 4) Comprobante de pago.
C 2	Cambio de fabricante	1) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 2) Documento emitido por el Propietario de la Vacuna o su Representante Legal que declare el cambio y justificación. 3) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo fabricante del solvente según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem iv de la presente NTON. 1) Contrato de fabricación con el nuevo fabricante o en su defecto el extracto relativo a las partes del contrato de fabricación, cuando aplique, en original o fotocopia autenticada o certificada del documento legalizado, que contenga al menos la siguiente información: a) Firmado por el titular y el fabricante en forma conjunta o por separado. b) Compromiso de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. c) Establecer las condiciones de producción, análisis cuando aplique, o cualquier otra gestión técnica relacionada con estos. d) Debe describir el manejo de materias primas, material de acondicionamiento, material a granel y producto terminado y en el caso que sean rechazados. e) Permitir el ingreso del contratista a las instalaciones del contratista (contratado) para auditorías. f) Permitir el ingreso del contratista (contratado) a las instalaciones del contratante. g) Listar cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato. 2) Descripción del proceso de fabricación y/o controles del proceso actualizados, si aplica. Caso contrario, adjuntar declaración Jurada expresando que se mantiene el mismo proceso de fabricación y/o controles del proceso. 3) Informe del Estudio de Estabilidad del principio activo acorde la Guía Guidelines on stability evaluation of vaccines, WHO/BS/06.2049. 4) Resultados de la evaluación comparativa de al menos 3 lotes del producto final elaborado con el nuevo fabricante con respecto al aprobado. 5) Comprobante de pago.
C 3	Cambio del Banco Maestro y/o Trabajo de la cepa y/o sustratos biológicos.	1) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 2) Documento emitido por el Propietario de la Vacuna o su Representante Legal que declare el cambio y justificación. 3) Certificado analítico del banco maestro y/o trabajo. 4) Resultados comparativos entre el lote anterior y el nuevo lote de banco maestro y/o trabajo. 5) Comprobante de pago.
C 4	Cambio o actualización de los métodos de caracterización del principio activo.	1) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 2) Documento emitido por el Propietario de la Vacuna o su Representante Legal que declare el cambio y justificación. 3) Descripción completa de los métodos utilizados para la caracterización del principio activo. 4) Comprobante de pago.

C 5	Cambio del proceso de fabricación y/o controles del proceso	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable.</li> <li>2) Documento emitido por el Propietario de la Vacuna o su Representante Legal que declare el cambio y justificación.</li> <li>3) Descripción del proceso de fabricación y/o controles del proceso actualizados.</li> <li>4) Validación del proceso de fabricación actualizado.</li> <li>5) Métodos para el control de los procesos actualizados con su respectiva validación, si aplica.</li> <li>6) Evaluación comparativa de los resultados analíticos de al menos tres (3) lotes del producto final elaborado con el nuevo proceso con respecto al aprobado.</li> <li>7) Comprobante de pago.</li> </ol>
C 6	Cambio o actualización de las especificaciones	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable.</li> <li>2) Documento emitido por el Propietario de la Vacuna o su Representante Legal que declare el cambio y justificación.</li> <li>3) Nuevas especificaciones de calidad, acompañada de una tabla comparativa de las especificaciones actuales y propuestas.</li> <li>4) Nuevos métodos actualizados o copia de los métodos oficiales con su respectiva validación, si aplica.</li> <li>5) Comprobante de pago.</li> </ol>
C 7	Cambio o actualización de los métodos de análisis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable.</li> <li>2) Descripción completa de los métodos de análisis actualizados.</li> <li>3) Validación de los métodos analíticos actualizados.</li> <li>4) Justificación que respalde el cambio solicitado.</li> <li>5) Documento emitido por el Propietario de la Vacuna o su Representante Legal que declare el cambio.</li> <li>6) Comprobante de pago.</li> </ol>
C 8	Cambio del material de empaque primario o sistema de envase-cierre	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable.</li> <li>2) Documento emitido por el Propietario de la Vacuna o su Representante Legal que declare el cambio y justificación.</li> <li>3) Descripción del sistema de envase-cierre actualizado.</li> <li>4) Informe del Estudio de Estabilidad de acuerdo a la Guía Guidelines on stability evaluation of vaccines, WHO/BS/06.2049.</li> <li>5) Comprobante de pago.</li> </ol>
C 9	Cambio en el período de vida útil y condiciones de almacenamiento	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable.</li> <li>2) Documento emitido por el Propietario de la Vacuna o su Representante Legal que declare el cambio y justificación.</li> <li>3) Informe del Estudio de Estabilidad de acuerdo a la Guía Guidelines on stability evaluation of vaccines, WHO/BS/06.2049.</li> <li>4) Comprobante de pago.</li> </ol>