

ANEXO F
Modificaciones post-registro
(NORMATIVO)

Nota: Deberá indicar la (s) parte (s) del dossier que se modifica (n), por el tipo de cambio, solicitado.

1. Modificaciones que requieren aprobación previa de la Autoridad Reguladora.

Número	Tipo de modificación	Requisitos
A1	Ampliación en la presentación comercial Variación en la cantidad de unidades del empaque, el peso o el volumen de llenado (siempre y cuando sea consistente con la posología del producto).	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, numeral 4.2 de la presente NTON. 4) En caso de que la ampliación incluya un dispositivo medico presentar certificado de análisis del mismo. 5) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.

A2	Cambio o modificación en el nombre del producto.	<ol style="list-style-type: none"> 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, numeral 4.2 de la presente NTON.
A3	Cambio de razón social del fabricante, empacador o titular.	<ol style="list-style-type: none"> 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, numeral 4.2 de la presente NTON.
A4	Cambios en la monografía e inserto.	<ol style="list-style-type: none"> 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 declare el cambio. 5) Lista de referencias bibliográficas o en su defecto estudios clínicos según lo establecido en el numeral 6.1.5 de la presente NTON.
A5	Cambio en el periodo de vida útil.	<ol style="list-style-type: none"> 1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Informe del estudio actualizado de estabilidad según la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS 4) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.

A6	Cambios en las condiciones de almacenamiento.	<ol style="list-style-type: none"> 1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH QSC STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS 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, numeral 4.2 de la presente NTON. 5) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.
A7	Cambio del empacador primario.	<ol style="list-style-type: none"> 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 3.4 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: <ol style="list-style-type: none"> 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 almacenamiento, 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, numeral 4.2 de la presente NTON. 6) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH QSC STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS 7) Documento emitido por el titular del producto o su representante legal indicando lo establecido para cambio del empacador.

A8	Cambio del emparador secundario.	<p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.</p> <p>3) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo emparador según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem 3.4 de la presente NTON.</p> <p>4) Contrato con el nuevo emparador 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:</p> <p>a. Firmado por el titular y el acondicionador 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 almacenamiento, 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>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, numeral 4.2 de la presente NTON.</p> <p>6) Documento emitido por el titular del producto o su representante legal indicando lo establecido para cambio del emparador.</p>
A9	Cambio en el tipo de material del empaque primario o del sistema envase-cierre.	<p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.</p> <p>3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.</p> <p>4) Aprobación del cambio por la Autoridad Reguladora del país de origen.</p> <p>5) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS</p> <p>6) Resultados de análisis conformacionales de la molécula.</p> <p>7) 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, numeral 4.2 de la presente NTON.</p>

A10	Adición de un nuevo Empaque primario.	<p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.</p> <p>3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.</p> <p>4) Aprobación del cambio por la Autoridad Reguladora del país de origen.</p> <p>5) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS</p> <p>6) Resultados de análisis conformacionales de la molécula.</p> <p>7) 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, numeral 4.2 de la presente NTON.</p>
A11	Cambio del titular.	<p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.</p> <p>3) Contrato con el nuevo titular 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:</p> <p>a. Firmado por el titular y el acondicionador 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 almacenamiento, 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 auditorías.</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>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, numeral 4.2 de la presente NTON.</p> <p>5) Documento emitido por el titular del producto o su representante legal que declare el cambio.</p>

A12	<p>En caso de fabricación por terceros:</p> <p>a) Cambio de fabricante (dentro de un mismo país).</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) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.</p> <p>4) 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 3.5 de la presente NTON.</p> <p>5) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS</p> <p>6) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo emparador según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem 3.4 de la presente NTON.</p> <p>7) Resultados de la evaluación comparativa de al menos 3 lotes del producto final elaborado por el nuevo laboratorio fabricante con respecto al aprobado</p> <p>8) Descripción del sistema de identificación de lotes del producto terminado.</p> <p>9) 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, numeral 4.2 de la presente NTON.</p> <p>10) Un ejemplar de producto terminado, según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto, ítem 4 de la presente NTON.</p> <p>11) Muestras del producto terminado originales conforme a lo establecido en los requisitos de Verificación de la calidad.</p>
		<p>12) Metodología analítica validada según Guías de Calidad de la ICH (Q2, Q3, Q4, Q5 Y Q6) Y Guía M10 ICH: Bioanalytical Method Validation</p> <p>13) 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>14) 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>

		La autoridad reguladora evaluará de acuerdo a riesgo sanitario, el requerimiento de presentar los estándares de las sustancias relacionadas y/o producto de degradación
A 13	Cambio de modalidad de venta	<ol style="list-style-type: none"> 1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Información que justifique el cambio emitido por el titular o su representante legal. 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, numeral 4.2 de la presente NTON.
A 14	Cambio de excipientes	<ol style="list-style-type: none"> 1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Fórmula Cual cuantitativa completa por unidad de dosis según numeral 6.1.1 ítem 2.13 de la presente NTON, en original firmada y sellada por el profesional responsable del laboratorio fabricante o propietario del Producto. 4) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS 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, numeral 4.2 de la presente NTON. 6) Muestras del producto terminado originales conforme a lo establecido en los requisitos de Verificación de la calidad. 7) Estándar de referencia del principio activo con su respectivo certificado. 8) Justificación técnica del cambio que incluya un informe del nuevo excipiente en caso de inclusión o sustitución el cual debe detallar como mínimo: <ol style="list-style-type: none"> a. Descripción de propiedades físico químicas, microbiológicas y otros controles de calidad. b. Especificaciones de excipientes. c. Descripción de las posibles interacciones químicas de excipientes con el principio activo y el material de envase. d. Estudio que demuestre la eficacia del preservante (en caso en el cual es excipiente incluido tenga función de preservante). 9) Metodología analítica validada según Guías de Calidad de la ICH (Q2, Q3, Q4, Q5 Y Q6) Y Guía M10 ICH: Bioanalytical Method Validation 10) Especificaciones de Producto terminado actualizadas. 11) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio
A 15	Cambio de Información en el etiquetado primario y secundario.	<ol style="list-style-type: none"> 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, numeral 4.2 de la presente NTON. 4) Documentación técnica que justifique el cambio emitido por el titular o su representante legal.

A16	Cambio en el sitio de fabricación dentro de un mismo país.	<ol style="list-style-type: none"> 1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo sitio de fabricación según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem 3.4 de la presente NTON. 4) Aprobación del cambio por la Autoridad Reguladora del País de origen. 5) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS. 6) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio, definiendo las áreas que se modificaron. 7) Descripción del sistema de identificación de lotes.
A17	Cambio en el representante legal o del profesional responsable.	<ol style="list-style-type: none"> 1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Representante legal: Poder otorgado (Acuse de Poder) por el titular del producto debidamente legalizado o apostillado. 4) Profesional responsable: Poder otorgado (Acuse de Poder) por el titular del producto o por el representante legal debidamente legalizado o apostillado.
A18	Cambio o actualización en las especificaciones de producto a granel y/o producto terminado.	<ol style="list-style-type: none"> 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 especificaciones del producto terminado. 5) Justificación que respalde el cambio solicitado acompañado de la información científica en la que se apoya dicho cambio. 6) Informe comparativo donde se realice la descripción de la nueva especificación con la aprobada anteriormente. 7) Especificación / Método Analítico actualizado. 8) Metodología analítica validada según Guías de Calidad de la ICH (Q2, Q3, Q4, Q5 Y Q6) Y Guía M10 ICH: Bioanalytical Method Validation. 9) Bibliografía de referencia.

		<ol style="list-style-type: none"> 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) Informe comparativo donde se realice la descripción del nuevo método analítico con el aprobado anteriormente.
A19	Cambio o actualización de la metodología analítica.	<ol style="list-style-type: none"> 5) Documentación de validación según lo establecido en el RTCA de Validación de Métodos Analíticos para la evaluación de la calidad de los productos vigentes. 6) Justificación que respalde el cambio solicitado acompañado de la información científica en la que se apoya dicho cambio. 7) Bibliografía de referencia.
A20	Ampliación de Indicaciones terapéuticas.	<ol style="list-style-type: none"> 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) Monografía terapéutica o inserto actualizado. 5) Estudios clínicos conforme lo establecido en el numeral 6.1.5 de la presente NTON que respalden la nueva indicación.
A21	Cambio de origen	<ol style="list-style-type: none"> 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) 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 3.5 de la presente NTON. 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, numeral 4.2 de la presente NTON. 6) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo fabricante según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem 3.4 de la presente NTON. 7) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS. 8) Un ejemplar de producto terminado, según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto, ítem 4 de la presente NTON. 9) Descripción del sistema de identificación de lotes. 10) Metodología analítica validada según Guías de Calidad de la ICH (Q2, Q3, Q4, Q5 Y Q6) Y Guía M10 ICH: Bioanalytical Method Validation

		<p>11) Muestras del producto terminado originales conforme a lo establecido en los requisitos de Verificación de la calidad.</p> <p>12) 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 producto de degradación</p>
A22	Cambio de principios activos, cambio de forma farmacéutica	Se debe realizar un nuevo registro sanitario.
A23	Cambio de fabricante de diluyente.	<p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.</p> <p>3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.</p> <p>4) Certificado de Buenas prácticas de manufactura del nuevo fabricante del diluyente según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem 3.4 de la presente NTON.</p> <p>5) Contrato con el nuevo fabricante del diluyente 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>6) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q1E STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS o reglamento Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso humano (NTON 19 002 – 10/ RTCA 11.01.04:10).</p> <p>7) 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, numeral 4.2 de la presente NTON.</p>
A24	Cambio en el proceso de fabricación y/o controles durante el proceso.	<p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.</p> <p>3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.</p> <p>4) Descripción del Proceso de Fabricación y/o controles del proceso actualizado.</p> <p>5) Referencia a los procedimientos relevantes que se aplican y /o se ven modificados.</p> <p>6) Justificación de cambio incluyendo las implicaciones en la calidad, seguridad y eficacia del producto con respecto al aprobado.</p> <p>7) Información sobre los resultados de los Estudios de Validación del proceso de fabricación actualizado.</p> <p>8) Resultados de la evaluación comparativa al menos tres (3) lotes del producto final elaborados con el nuevo proceso de fabricación con respecto al aprobado.</p>

A25	Cambio de excipientes del diluyente.	<ol style="list-style-type: none"> 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) Informe que contiene la siguiente información sobre el nuevo excipiente, en caso de inclusión o reemplazo: <ol style="list-style-type: none"> a) descripción de las propiedades fisicoquímicas, microbiológicas y otros controles de calidad; b) especificaciones del excipiente; c) descripción de posibles interacciones químicas del excipiente con el principio activo; y d) estudio que muestre la eficacia del conservante, en los casos en que el excipiente incluido tenga una función conservante
		<ol style="list-style-type: none"> 5) Informe del estudio de comparabilidad que demuestra el mantenimiento de las características fisicoquímicas y biológicas del principio activo y los parámetros de seguridad y eficacia. 6) Informe de estudios de estabilidad de diluentes, de acuerdo al RTCA de Estudio de Estabilidad vigente. 7) Informe del estudio de estabilidad del producto reconstituido. 8) Informe de estudios clínicos realizados con la nueva fórmula, cuando el cambio en el excipiente se refiere a un estabilizador o un adyuvante.
A26	Cambio del tamaño del lote del granel, superior a 10 veces el tamaño aprobado en el registro.	<ol style="list-style-type: none"> 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) Informe del estudio de comparabilidad que demuestra el mantenimiento de las características fisicoquímicas y biológicas del principio activo y sus parámetros de seguridad y eficacia; 5) Certificado de análisis de control de calidad del producto terminado o resultado del análisis del lote después del cambio previsto. 6) Informe que describe los cambios realizados en el proceso de producción. 7) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q1E STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS. Y 8) Informe de análisis de riesgos que determina las implicaciones del cambio para la calidad, seguridad y efectividad del producto.
A27	Inclusión o cambio de la vía de administración, conservando la misma concentración, indicación terapéutica y forma farmacéutica.	<ol style="list-style-type: none"> 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) Informe de ensayos clínicos para la nueva vía de administración. 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, numeral 4.2 de la presente NTON.

8.2. MODIFICACIONES POST- REGISTRO QUE NO REQUIEREN APROBACIÓN PREVIA DE LA AUTORIDAD REGULADORA.

N°	TIPO DE MODIFICACIÓN	REQUISITOS
B1	Cambio del material o dimensiones del empaque secundario	<ol style="list-style-type: none"> 1) Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable. 2) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio 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, numeral 4.2 de la presente NTON.

B2	Cambio del diseño del etiquetado del empaque primario y secundario	<p>1) Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable.</p> <p>2) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio</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, numeral 4.2 de la presente NTON.</p>
B3	Descontinuación de presentaciones registradas	<p>1) Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable.</p> <p>2) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio</p>
B4	Cambio en la información de seguridad del producto.	<p>1) Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable.</p> <p>2) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio.</p> <p>3) Monografía terapéutica e inserto con el cambio señalado, según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las características del producto e etiquetados y prospectos ítems 4.1 y 4.2.3.</p>
B5	Cambio o ampliación de distribuidor	<p>1) Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable.</p> <p>2) Documento legal que avale el cambio o la ampliación emitido por el Titular o su Representante Legal.</p>
B6	Cambio de proveedor del material del envase primario (Siempre y cuando no impliquen cambios en la composición de dichos materiales y se cumplan con las especificaciones aprobadas)	<p>1) Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable.</p> <p>2) Documento técnico que declare el cambio, razones para su implementación y fecha en que fue implementado emitido por el Titular.</p>
B7	Cambio del tamaño del lote del granel, sin cambiar el nivel de escalado, hasta 10 veces el tamaño aprobado en el registro.	<p>1) Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable.</p> <p>2) Documento técnico que declare el cambio, razones para su implementación y fecha en que fue implementado emitido por el Titular.</p>

8.3. MODIFICACIONES POST-REGISTRO AL PRINCIPIO ACTIVO QUE REQUIEREN APROBACION PREVIA DE LA AUTORIDAD REGULADORA.

Nº	TIPO DE MODIFICACIÓN	REQUISITOS
C1	Cambio de razón social del fabricante	<p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.</p> <p>3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.</p> <p>4) Documento legal que acredite el cambio debidamente legalizado o apostillado.</p>

C2	Cambio del Fabricante	<ol style="list-style-type: none"> 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 y justificación. 4) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo fabricante según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem 3.4 de la presente NTON. 5) 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: <ol style="list-style-type: none"> 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 fabricación, 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. 6) 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 de proceso. 7) Descripción del sistema de identificación de lotes. 8) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS. 9) Resultados de la evaluación comparativas de al menos tres (3) lotes de Producto final elaborado con el nuevo fabricante con respecto al aprobado.
C3	Cambio del Banco Maestro de células y Banco de células de trabajo.	<ol style="list-style-type: none"> 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 y justificación. 4) Resultados comparativos entre el lote anterior y el nuevo lote de Banco maestro y/o trabajo. 5) Certificado Analítico del Banco maestro y/o trabajo
C4	Cambio o Actualización de los métodos de caracterización del Principio activo	<ol style="list-style-type: none"> 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 y justificación. 4) Descripción completa de los métodos utilizados para la caracterización del Principio activo.
C5	Cambio del Proceso de Fabricación y/o controles del proceso.	<ol style="list-style-type: none"> 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 y justificación. 4) Descripción del proceso de fabricación y/o controles del proceso actualizados. 5) Validación del proceso de fabricación actualizado. 6) Método para el Control de los procesos actualizados con sus respectivas validaciones, si aplica. 7) Evaluación comparativa de los resultados analíticos de al menos tres (3) lotes de Producto final elaborado con el nuevo proceso con respecto al aprobado.

C6	Cambio o actualización de las Especificaciones	<ol style="list-style-type: none"> 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 y justificación. 4) Nuevas especificaciones de calidad, acompañada de una tabla comparativa de las especificaciones actuales y propuestas. 5) Nuevos métodos actualizados o copias de los métodos oficiales con su respectiva validación, si aplica.
C7	Cambio o actualización de los métodos de análisis.	<ol style="list-style-type: none"> 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 y justificación. 4) Descripción completa de los métodos de análisis actualizados. 5) Validación de los métodos analíticos actualizados. 6) Justificación que respalde el cambio.
C8	Cambio del Material del empaque Primario o sistema de envase-cierre	<ol style="list-style-type: none"> 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 y justificación. 4) Descripción del sistema de envase-cierre actualizado. 5) Informe del estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS.
C9	Cambio en el período de vida útil y condiciones de almacenamiento.	<ol style="list-style-type: none"> 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 y justificación. 4) Informe del estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS.