

Documento de consulta para los solicitantes

Elaborado con el fin de facilitar la clasificación de las modificaciones de la Autorización de Comercialización de medicamentos de uso humano y de uso veterinario a solicitar a las Autoridades Sanitarias.

Estudio comparativo entre:

1.- Guideline on dossier requirements for Type IA and IB notifications (julio 2006)

(acorde a los Reglamentos (EC) N° 1084/2003 y 1085/2003)

&

2.- Directriz sobre los detalles de las diversas categorías de modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios (versión en español de fecha enero 2010)

(acorde al Reglamento (CE) N° 1234/2008, Artículo 4)

Notas del autor del documento:

- 1 Cuando existen variaciones consideradas hasta ahora como tipo II (no clasificadas en el anterior Reglamento) y cuya clasificación se establece ahora como Tipo II, o como Tipo IB (o imprevistas), se facilita la comparación marcando en azul las actuales Tipo II (parte izquierda de la tabla)
- 2 Se incluyen en la parte final los siguientes tipos de modificaciones: Transferencias de titularidades de las AC (Requisitos nacionales), Revalidaciones quinquenales (Fase nacional del PRM y nacionales) y solicitudes N° 701, 702 y 703 (clasificación como EFG, EFP,....)
- 3 Este documento ha sido creado a partir de las publicaciones del CMDh / CMDv (*the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human and Veterinary*) y de la Comisión Europea. No tiene carácter definitivo y se irá modificando a medida que se publiquen modificaciones por parte de ambos estamentos de la UE
- 4 Como anexos a este documento, se irán publicando posteriormente distintas aclaraciones y clasificaciones para las variaciones "imprevistas" como se define en el Artículo 5 del Reglamento (CE) N° 1234/2008. Los documentos serán proporcionados por la EMA, el CMDh, el CMDv o la propia Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Preparado por:

Ana Viñas del Castillo

División de Gestión y Procedimientos de Registro

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

COMPARATIVA FINAL GUIDELINES DE VARIACIONES (Febrero 2010)

Nº	TIPO	DEFINICIÓN	SUB TIPO	DEFINICIÓN	OBJETIVO DEL CAMBIO			Nº	TIPO	DEFINICIÓN	SUB TIPO	DEFINICIÓN	Ptos de Raefar	Modific a FT, P. y/o MA	Se notifica a DGF
					X	N	x								
1	IA	Modificación del nombre y/o dirección del titular de la autorización de comercialización			A. CAMBIOS ADMINISTRATIVOS			1	IA _{IN}	A.1. Cambio del nombre o dirección del titular de la autorización de comercialización			2.4.1 / 2.4.6.	SI	
2	IB	Modificación del nombre del medicamento						2	IA _{IN} IB	A.2. Cambio de la denominación (arbitraria) del medicamento	a) para productos autorizados con arreglo al procedimiento centralizado b) para productos autorizados con arreglo al procedimiento nacional		2.1.1	SI	
3	IA	Modificación del nombre del sustancia activa						3	IA _{IN}	A.3. Cambio de denominación de la sustancia activa			2.6.1	SI	
4	IA	Modificación del nombre y/o dirección del fabricante del sustancia activa cuando no se dispone del certificado de conformidad con la farmacopea europea						4	IA	A.4. Cambio del nombre o dirección de un fabricante (incluyendo, en su caso, los centros de control de calidad) o del proveedor de la sustancia activa, el material de partida, el reactivo o agente intermedio utilizados en la fabricación de la sustancia activa (cuando se indiquen en el expediente del producto), cuando en el expediente aprobado no figure un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea			2.5.3.	SI	
5	IA	Modificación del nombre y/o dirección del fabricante del producto terminado						5	IA _{IN} IA	A.5. Cambio del nombre o dirección del fabricante del producto terminado, incluyendo los centros de control de calidad	a) Fabricante responsable de la liberación de lotes b) Todos los demás		2.5.1.a / 2.5.1.1./ 2.5.1.2/ 2.5.2 / 2.5.1.b	SI	
6	IA	Modificación del código ATC	6.a.-	Medicamentos de uso humano				6	IA	A.6. Cambio del Código ATC/Código veterinario ATC			2.1.3	SI	
	IA		6.b.-	Medicamentos veterinarios											
9	IA	Supresión de cualquier lugar de fabricación (incluyendo – para las sustancias activas y los productos intermedios y productos terminados– lugar de envasado, fabricante responsable de la liberación de los lotes y las instalaciones donde se efectúa el control de los lotes)						7	IA	A.7. Supresión de sitios de fabricación (incluidos los de una sustancia activa, producto intermedio o terminado, sitio de embalaje, fabricante responsable de la liberación de lotes, sitio en el que se realiza el control de lotes o proveedor de un material de partida, reactivo o excipiente) (cuando se mencione en el expediente)			2.5.1.2 /2.5.1.a /2.5.1.b /2.5.2 /2.5.3	SI	

COMPARATIVA FINAL GUIDELINES DE VARIACIONES (Febrero 2010)

14	IB	Modificación del fabricante de una sustancia activa o de material de partida, reactivo o intermedio utilizado en el proceso de producción de la sustancia activa, cuando no se dispone de un certificado de conformidad de la Farmacopea Europea	14.a.-	Modificación del lugar de fabricación de un fabricante ya aprobado (sustitución o adición)	B. CAMBIOS CUALITATIVOS	I. Sustancia activa	a) Fabricación	1	IA _{IN}	B.I.a.1. Cambio del fabricante de un material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa o cambio del fabricante (incluyendo, en su caso, los centros de control de calidad) de la sustancia activa, cuando en el expediente aprobado no figure un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea	a)	El fabricante propuesto deberá ser parte del mismo grupo farmacéutico que el fabricante aprobado actual	2.5.3		
	II		400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad						II		b)	Introducción de un nuevo fabricante de la sustancia activa que cuente con un archivo principal de sustancia activa	2.5.3		
	IB		14.b.-	Nuevo fabricante (sustitución o adición)					II		c)	El fabricante propuesto deberá utilizar una ruta de síntesis o condiciones de fabricación sustancialmente distintas, que puedan cambiar características cualitativas importantes de la sustancia activa, como el perfil cualitativo o cuantitativo de impurezas que requieran cualificación, o propiedades fisicoquímicas que influyan sobre la biodisponibilidad	2.5.3		
									II		d)	Nuevo fabricante de material para el que se exija una evaluación de la seguridad viral o del riesgo de EET	2.5.3		
									II		e)	El cambio se refiere a una sustancia activa biológica o un material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en la fabricación de un producto biológico o inmunológico			
											IA	f)	Cambios de las pruebas de control de la calidad para la sustitución de la sustancia activa o adición de un sitio en el que se realicen pruebas o controles de lotes	2.5.3	

COMPARATIVA FINAL GUIDELINES DE VARIACIONES (Febrero 2010)

10	IB	Supresión de cualquier lugar de fabricación (incluyendo – para las sustancias activas y los productos intermedios y productos terminados–lugar de envasado, fabricante responsable de la liberación de los lotes y las instalaciones donde se efectúa el control de los lotes)				2	IA	B.I.a.2. Cambios del proceso de fabricación de la sustancia activa	a)	Cambio de importancia menor del proceso de fabricación de la sustancia activa	2.5.3 / 2.5.4.		
							II		b)	Cambio sustancial del proceso de fabricación de la sustancia activa, que pueda tener efectos significativos para la calidad, seguridad o eficacia del medicamento	2.5.3 / 2.5.4.		
							II		c)	El cambio se refiere a una sustancia biológica o inmunológica o al uso de una sustancia obtenida por medios químicos diferentes para la fabricación de un medicamento biológico o inmunológico que no esté relacionada con un protocolo	2.5.3 / 2.5.4.		
							II		d)	El cambio se refiere a un medicamento a base de plantas y existe un cambio en el origen geográfico, la ruta de fabricación o la producción	2.5.3 / 2.5.4.		
							IB		e)	Cambio de importancia menor a la parte restringida de un archivo principal de sustancia activa	2.5.3 / 2.5.4.		

COMPARATIVA FINAL GUIDELINES DE VARIACIONES (Febrero 2010)

11	IA	Modificación del tamaño del lote de la sustancia activa o intermedio	11.a.-	Aumento hasta diez veces el tamaño original del lote aprobado cuando se concedió la autorización de comercialización	3	IA	B.I.a.3. Cambio del tamaño del lote (incluyendo los intervalos de tamaños de lotes) de sustancia activa o productos intermedios	a)	Hasta un aumento de 10 veces del tamaño de lote aprobado actualmente				
	IA		11.b.-	Reducción de escala		IA		b)	Reducción del tamaño del lote				
								II	c)	El cambio requiere una evaluación de la comparabilidad de una sustancia activa biológica o inmunológica			
	IB		11.c.-	Más de diez veces el tamaño original del lote aprobado cuando se concedió la autorización de comercialización		IB		d)	Un aumento de más de 10 veces del tamaño de lote aprobado actualmente				
								IB	e)	La escala de una sustancia activa biológica o inmunológica se aumenta o disminuye sin modificar el pro-ceso (por ejemplo, duplicación de la línea de producción)			
No definidas en ANEXO 1					4	IA	B.I.a.4. Cambio de las pruebas o límites en proceso aplicados durante la fabricación de la sustancia activa	a)	Reducción de los límites en proceso				
			IA			b)		Adición de una nueva prueba y límites en proceso					
			IA			c)		Supresión de una prueba en proceso no significativa					
			II			d)		Ampliación de las pruebas y límites en proceso que puedan tener un efecto importante sobre la calidad de la sustancia activa en general					
			II			e)		Supresión de una prueba en proceso que pueda tener un efecto importante sobre la calidad de la sustancia activa en general					
			IB			f)		Adición o sustitución de una prueba en proceso como resultado de un problema de seguridad o calidad					
No definidas en ANEXO 1			Tipo II 600 referida a la Variación anual para las vacunas contra la Gripe		5	II	B.I.a.5. Cambios de la sustancia activa de una vacuna estacional, pre-pandémica o pandémica contra la gripe humana		Sustitución de la cepa o cepas de una vacuna estacional, pre-pandémica o pandémica contra la gripe humana	2.5.3	SI		

B. CAMBIOS CUALITATIVOS

I. Sustancia activa

a) Fabricación

COMPARATIVA FINAL GUIDELINES DE VARIACIONES (Febrero 2010)

12	IA	Modificación de la especificación de una sustancia activa o de material de partida, intermedio o reactivo utilizado en el proceso de producción del sustancia activa	12.a.-	Límites más estrictos de la especifici.	B. CAMBIOS DE CALIDAD	I. Sustancia activa	b) Control de la sustancia activa	1	IA _{IN}	B.I.b.1. Cambio de los parámetros o límites de especificación de una sustancia activa, material de partida, producto intermedio o reactivo utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa	a)	Reducción de los límites de especificación de medicamentos con arreglo a la aprobación oficial del lote			
	IB		12.a.-	Límites más estrictos de la especifici.					IA		b)	Reducción de los límites de especificación			
	IB		12.b.-	Adición de un nuevo parámetro de ensayo a las especificaciones de Una sustancia activa					IA		c)	Adición de un nuevo parámetro a la especificación con su correspondiente método de prueba			
	IB		12.b.-	Adición de un nuevo parámetro de ensayo a las especificaciones de Un material de partida, intermedio o reactivo utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa					IA		d)	Supresión de un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto)			
											II	e)	Supresión de un parámetro de especificación que pueda tener un efecto importante sobre la calidad de la sustancia activa o el producto terminado en general		
								II		f)	Cambio fuera de los límites de las especificaciones aprobados para la sustancia activa				
								II		g)	Ampliación de los límites de las especificaciones aprobados para los materiales de partida o productos intermedios, que puedan tener un efecto importante sobre la calidad de la sustancia activa o el producto terminado en general				
								IB		h)	Adición o sustitución (excepto sustancias biológicas o inmunológicas) de un parámetro de especificación como resultado de un problema de seguridad o calidad				

COMPARATIVA FINAL GUIDELINES DE VARIACIONES (Febrero 2010)

13	IA	Modificación del procedimiento de ensayo de una sustancia activa o de un material de partida, intermedio o reactivo utilizado en el proceso de producción de la sustancia activa	13.a.-	Modificación de importancia menor de un procedimiento de ensayo aprobado	I. Sustancia activa	b) Control de la sustancia activa	2	IA	B.I.b.2. Cambio del procedimiento de prueba de la sustancia activa o material de partida, reactivo o producto intermedioutilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa	a)	Cambios de importancia menor de un procedimiento de prueba aprobado			
	IB		13.b.-	Otras modificaciones de un procedimiento de ensayo, incluyendo la sustitución o la adición de un método de análisis.				IA		b)	Supresión de un procedimiento de prueba para la sustancia activa o un material de partida, reactivo o producto intermedio, si ya se ha autorizado procedimiento de prueba alternativo			
No definidas en ANEXO 1					B. CAMBIOS CUALITATIVOS	c) Sistema de cierre del envase	1	IA	B.I.c.1. Cambio del acondicionamiento primario de la sustancia activa	a)	Composición cualitativa o cuantitativa			
				II				b)		Composición cualitativa o cuantitativa para sustancias activas biológicas o inmunológicas estériles no congeladas				
							IB			c)	Sustancias activas líquidas (no estériles)			

COMPARATIVA FINAL GUIDELINES DE VARIACIONES (Febrero 2010)

No definidas en ANEXO 1					B. CAMBIOS CUALITATIVOS	I. Sustancia activa	c) Sistema de cierre del envase	2					
				IA				B.I.c.2. Cambio de los parámetros o límites de las especificaciones del acondicionamiento primario de la sustancia activa	a)				
								IA	Reducción de los límites de especificación				
								IA	Adición de un nuevo parámetro a la especificación con su correspondiente método de prueba				
								IA	Supresión de un parámetro de especificación no sig-ificativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto)				
								IB	Adición o sustitución de un parámetro de especificación como resultado de un problema de seguridad o calidad				
No definidas en ANEXO 1					B. CAMBIOS CUALITATIVOS	I. Sustancia activa	c) Sistema de cierre del envase	3					
				IA				B.I.c.3. Cambio del procedimiento de prueba para el acondicionamiento primario de la sustancia activa	a)				
								IA	Cambios de importancia menor de un procedimiento de prueba aprobado				
								IA	Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición)				
								IA	Supresión de un procedimiento de prueba si ya se ha autorizado un procedimiento de prueba alternativo				

COMPARATIVA FINAL GUIDELINES DE VARIACIONES (Febrero 2010)

17	IB (y II-400)	Modificación de:	17.a.-	El periodo de re – control de la sustancia activa	B. CAMBIOS CUALITATIVOS	c) Estabilidad	1	IA	B.I.d.1. Cambio del período de reanálisis o de almacenamiento o las condiciones de almacenamiento de la sustancia activa, cuando en el expediente aprobado no figure un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea que abarque el período de reanálisis a) Período de reanálisis o almacenamiento	a.1)	Reducción			
								II		a.2)	Extensión del período de reanálisis basada en la extrapolación de datos de estabilidad no conformes con las directrices ICH(*)			
								II		a.3)	Extensión del período de almacenamiento de una sustancia activa biológica o inmunológica no conforme con un protocolo de estabilidad aprobado			
								IB		a.4)	Extensión o introducción de un período de reanálisis o almacenamiento basado en datos en tiempo real			
								IA		b.1)	Adopción de condiciones de almacenamiento más estrictas para la sustancia activa			
	II	b.2)	Cambio de las condiciones de almacenamiento de sustancias activas biológicas o inmunológicas, cuando los estudios de estabilidad no se han realizado de conformidad con el protocolo de estabilidad aprobado vigente											
	IB	b.3)	Cambio de las condiciones de almacenamiento de la sustancia activa											
	IB (y II-400)		17.b.-	Las condiciones de almacenamiento de la sustancia activa										

No definidas en ANEXO 1					B. CAMBIOS CUALITATIVOS	I. Sustancia activa	e) Espacio de diseño	1	II	B.I.e.1. Introducción de un nuevo espacio de diseño o extensión de un espacio de diseño aprobado para una sustancia activa, en lo relativo a	a)	Una operación unitaria del proceso de fabricación de la sustancia activa, incluyendo los controles o procedimientos de prueba del proceso resultantes			
								II		b)	Procedimientos de prueba para los materiales de partida, reactivos y productos intermedios, o la sustancia activa				
								2	II	B.I.e.2. Introducción de un protocolo de gestión de cambios para la sustancia activa posterior a la autorización					
								3	IA _{IN}	B.I.e.3. Supresión de un protocolo de gestión de cambios aprobado para la sustancia activa					
39	IA	Modificación o adición de marcas de impresión, relieve u otras (salvo ranuras /marcas de ruptura) de los comprimidos o de las marcas gráficas de las cápsulas, incluyendo la sustitución o adición de las tintas utilizadas para marcar el producto	39.-		B. CAMBIOS CUALITATIVOS	II. Producto terminado	a) Descripción y composición	1	IA _{IN}	B.II.a.1. Cambio o adición de las marcas de impresión, relieve u otras marcas, incluyendo sustitución o adición de las tintas utilizadas para marcar el producto	a)	Cambios de las marcas de impresión, relieve y otras marcas	2.2.1. / 2.6.1.	SI	
									IB		b)	Cambios de las incisiones o líneas de puntos destinadas a dividir el producto en dosis iguales	2.2.1. / 2.6.1.	SI	
40	IA	Modificación de las dimensiones de los comprimidos, cápsulas, supositorios u óvulos vaginales sin cambiar su composición cualitativa o cuantitativa ni su masa media	40.a	El resto de comprimidos, cápsulas, supositorios y óvulos vaginales	B. CAMBIOS CUALITATIVOS	II. Producto terminado	a) Descripción y composición	2	IA _{IN}	B.II.a.2. Cambio de la conformación o dimensiones de la forma farmacéutica	a)	Comprimidos, cápsulas, supositorios y óvulos vaginales de liberación inmediata	2.2.1. / 2.6.1.	SI	
	IB		40.b	Formas farmacéuticas gastroresistentes, de liberación modificada o prolongada y comprimidos ranurados					IB		b)	Formas farmacéuticas gastroresistentes modificadas o de liberación prolongada y comprimidos con incisiones destinadas a dividirlos en dosis iguales	2.2.1. / 2.6.1.	SI	

COMPARATIVA FINAL GUIDELINES DE VARIACIONES (Febrero 2010)

34	IA	Modificación del sistema de coloración o de aromatización utilizado actualmente en el producto terminado	34.a.1	Reducción o supresión de uno o más componentes del Sistema de coloración	II. Producto terminado	3	II. Producto terminado	a) Descripción y composición	IA _{IN}	B.II.a.3. Cambios de la composición (excipientes) del producto terminado a) Cambios de los componentes del sistema de aromatizantes y colorantes	a.1)	Adición, supresión o sustitución	2.6.1	SI	
			34.a.2	Sistema de aromatización					IA		a.2)	Aumento o reducción	2.6.1	SI	
	II		34.b.1	Aumento, adición o sustitución de uno o más componentes del					II		a.3)	Medicamentos veterinarios biológicos para administración oral en los cuales el agente aromatizante o colorante es importante para la ingestión por parte de las especies animales	2.6.1	SI	
18		Sustitución de un excipiente por un excipiente comparable			II. Producto terminado	3	II. Producto terminado	a) Descripción y composición	IA	B.II.a.3. Cambios de la composición (excipientes) del producto terminado b) Otros excipientes	b.1)	Cualquier ajuste de importancia menor de la composición cuantitativa de los excipientes del producto terminado	2.6.1	SI	
			II	b.2)					Cambios cualitativos o cuantitativos de uno o más excipientes que puedan tener efectos importantes para la seguridad, calidad o eficacia del medicamento		2.6.1	SI			
			II	b.3)					Cambio relacionado con un producto biológico o inmunológico		2.6.1	SI			
			II	b.4)					Cualquier nuevo excipiente que incluya el uso de materiales de origen humano o animal para los cuales deba realizarse una evaluación de los datos relativos a seguridad viral o riesgo de EET		2.6.1	SI			
			II	b.5)					Cambios que se basen en un estudio de bioequivalencia		2.6.1	SI			
	IB (y II-400)		18.-	b.6)					Sustitución de un único excipiente por un excipiente comparable con las mismas características funcionales y a un nivel similar		2.6.1	SI			
35	IA	Modificación del peso del recubrimiento de los comprimidos o de la cubierta de las cápsulas	35.a.-	Formas farmacéuticas orales de liberación inmediata	II. Producto terminado	4	II. Producto terminado	a) Descripción y composición	IA	B.II.a.4. Cambio del peso del recubrimiento de las formas de administración oral o cambio del peso de la cubierta de las cápsulas	a)	Formas farmacéuticas sólidas de administración oral	2.6.1		
	IB		35.b.-	Formas farmacéuticas gastroresistentes o de liberación modificada o prolongada					II		b)	Formas farmacéuticas gastroresistentes modificadas o de liberación prolongada cuyo recubrimiento es un factor crítico para el mecanismo de liberación	2.6.1		

No definidas en ANEXO 1	II		400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad		5	II	B.II.a.5. Cambio de la concentración de un producto de administración parenteral de dosis única, en el que la cantidad de la sustancia activa por unidad de dosificación siga siendo la misma		2.2.1. / 2.6.1.	SI	
No definidas en ANEXO 1	II		400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad		6	IB	B.II.a.6. Supresión del contenedor del disolvente o diluyente del acondicionamiento		2.2.1. / 2.6.1.	SI	
7	IA		7.a.1.- Acondicionamiento secundario de todos los tipos de formas farmacéuticas	Sustitución o adición de un lugar de fabricación de parte o de todo el proceso de fabricación del producto terminado	1	IA _{IN}	B.II.b.1. Sustitución o adición de un sitio de fabricación para una parte o la totalidad del proceso de fabricación del producto terminado	a)	Sitio del acondicionamiento secundario	2.5.1.2 / 2.5.1.a / 2.5.1.b	
	IA	7.b.1.- Lugar de acondicionamiento primario de Formas Farmacéuticas sólidas, ej. comprimidos y cápsulas	IA _{IN}			b)		Sitio del acondicionamiento primario	2.5.1.2 / 2.5.1.a / 2.5.1.b		
	IB	7.b.2.- Lugar de acondicionamiento primario de Formas farmacéuticas semisólidas o líquidas	IA _{IN}						2.5.1.2 / 2.5.1.a / 2.5.1.b / 2.5.2		
	IB	7.b.3.- Lugar de acondicionamiento primario de Formas farmacéuticas líquidas (suspensiones, emulsiones)				c)		Sitio en el que se realiza cualquier operación defabricación, excepto la liberación y control de lotes y el acondicionamiento secundario de medicamen tos biológicos o inmunológicos	2.5.1.2 / 2.5.1.a / 2.5.1.b / 2.5.2	SI	
	II	400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad	II			d)		Sitio que requiere una inspección inicial o específica para el producto	2.5.1.2 / 2.5.1.a / 2.5.1.b / 2.5.2	SI	
	II	400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad	II			e)		Sitio en el que se realiza cualquier operación de fabricación, excepto la liberación y control de lotes y el acondicionamiento primario y secundario de medicamentos no estériles	2.5.1.2 / 2.5.1.a / 2.5.1.b / 2.5.2	SI	
	IB	7.c.- Todas las demás operaciones de fabricación, excepto la liberación del lote	IB			f)		Sitio en el que se realiza cualquier operación de fabricación, excepto la liberación y control de lotes y el acondicionamiento secundario de medicamentos estériles, fabricados con un método aséptico, con excepción de los medicamentos biológicos o inmunológicos	2.5.1.2 / 2.5.1.a / 2.5.1.b / 2.5.2	SI	
	II		400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad			IB					

B. CAMBIOS CUALITATIVOS

II. Producto terminado

b) Fabricación

COMPARATIVA FINAL GUIDELINES DE VARIACIONES (Febrero 2010)

32	IA	Modificación del tamaño de lote del producto terminado	32.a.-	Aumento hasta diez veces el tamaño original del lote aprobado cuando se concedió la autorización de comercialización	4	IA	B.II.b.4. Cambio del tamaño del lote (incluyendo los intervalos de tamaños de lotes) del producto terminado	a)	Hasta un aumento de 10 veces del tamaño de lote aprobado actualmente				
	IA		32.b.-	Reducción de escala hasta 10 veces		IA		b)	Reducción hasta 10 veces				
	II			400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad		II		c)	El cambio requiere una evaluación de la comparabilidad de un medicamento biológico o inmunológico				
	II			400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad		II		d)	El cambio se refiere a todas las demás formas farmacéuticas producidas mediante procesos de fabricación complejos				
	IB			32.c.-		Otras situaciones	IB		e)	Un aumento de más de 10 veces del tamaño de lote aprobado actualmente para liberación inmediata			
	II			400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad		IB		f)	La escala de un medicamento biológico o inmunológico se aumenta o disminuye sin modificar el proceso (por ejemplo, duplicación de la línea de producción)				
31	IA	Modificación de los controles en proceso o límites aplicados durante la fabricación del producto	31.a.-	Límites más estrictos de los controles en proceso	5	IA	B.II.b.5. Cambio de las pruebas o límites en proceso aplicados durante la fabricación del producto terminado	a)	Reducción de los límites en proceso				
	IB		31.b.-	Adición de nuevos ensayos y límites		IA		b)	Adición de nuevas pruebas y límites				
							IA		c)	Supresión de una prueba en proceso no significativa			
	II			400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad		II		d)	Supresión de una prueba en proceso que pueda tener un efecto importante sobre la calidad del producto terminado en general				
	II			400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad		II		e)	Ampliación de los límites IPC, que pueda tener un efecto importante sobre la calidad del producto terminado en general				
	II			400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad		IB		f)	Adición o sustitución de una prueba en proceso como resultado de un problema de seguridad o calidad				
B. CAMBIOS CUALITATIVOS													
II. Producto terminado					b) Fabricación								

COMPARATIVA FINAL GUIDELINES DE VARIACIONES (Febrero 2010)

19	IA	Modificación de las especificaciones de un excipiente	19.a.-	Límites más estrictos de la especificación	1	B.II.c.1. Cambio de los parámetros o límites de especificación de un excipiente	a)	Reducción de los límites de especificación				
	IB		19.a.-	Límites más estrictos de la especificación			IA	b)	Adición de un nuevo parámetro a la especificación con su correspondiente método de prueba			
	IB		19.b.-	Adición de un nuevo parámetro de ensayo a la especificación			IA	c)	Supresión de un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto)			
	II		400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad	II			d)	Cambio fuera del intervalo de los límites de especificación aprobados				
	II		400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad	II			e)	Supresión de un parámetro de especificación que pueda tener un efecto importante sobre la calidad del producto terminado en general				
	II		400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad	IB			f)	Adición o sustitución (excepto productos biológicos o inmunológicos) de un parámetro de especificación como resultado de un problema de seguridad o calidad				
20	IA	Modificación del procedimiento de ensayo de un excipiente	20.a.-	Modificación de importancia menor del procedimiento de ensayo autorizado	2	B.II.c.2. Cambio del procedimiento de prueba para un excipiente	a)	Cambios de importancia menor de un procedimiento de prueba aprobado				
				IA			b)	Supresión de un procedimiento de prueba si ya se ha autorizado un procedimiento de prueba alternativo				
	IB		20.b.-	Modificación de importancia menor del procedimiento de ensayo autorizado de un excipiente de origen biológico			II	c)	Sustitución de un método de prueba biológico, inmunológico o inmunológico o de un método que utilice un reactivo biológico			
	IB		20.c.-	Otras modificaciones a un procedimiento de ensayo, incluyendo la sustitución de un procedimiento de ensayo autorizado por uno nuevo			IB	d)	Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición)			

B. CAMBIOS CUALITATIVOS

II. Producto terminado

c) Control de los excipientes

23	IA	Modificación del origen de un excipiente o reactivo susceptible de riesgo de EET por un material vegetal o sintético	23.b.-	Otros casos	<p>B. CAMBIOS CUALITATIVOS</p> <p>II. Producto terminado</p> <p>c) Control de los excipientes</p>	3	IA	B.II.c.3. Cambio del origen de un excipiente o reactivo con riesgo de EET	a.1)	De material de riesgo de EET de origen vegetal o sintético <u>Para excipientes o reactivos no utilizados en la fabricación de una sustancia activa biológica o inmunológica o en un medicamento biológico o inmunológico</u>	2.6.2.		
	IB		23.a.-	Excipiente o reactivo utilizado en la fabricación de una sustancia activa de origen biológico o en la fabricación de un producto terminado que contenga una sustancia activa de origen biológico			a.2)		De material de riesgo de EET de origen vegetal o sintético <u>Para excipientes o reactivos utilizados en la fabricación de una sustancia activa biológica o inmunológica o en un medicamento biológico o inmunológico</u>	2.6.2.			
	II		400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad	b)			Cambio o introducción de un material de riesgo de EET o sustitución de un material de riesgo de EET por otro material de riesgo de EET, no incluido en un certificado de conformidad EET		2.6.2.				
24	IB	Modificación en la síntesis o recuperación de un excipiente no descrito en una Farmacopea (cuando esté descrito en el expediente)	24.-		<p>B. CAMBIOS CUALITATIVOS</p> <p>II. Producto terminado</p> <p>c) Control de los excipientes</p>	4	IA	Supresión de un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto)	a)	Cambio de importancia menor de la síntesis o recuperación de un excipiente no incluido en la farmacopea			
	II		400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad	b)			Las especificaciones se ven afectadas o se produce un cambio de las propiedades fisicoquímicas del excipiente que podría influir sobre la calidad del producto terminado						
	II		400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad	c)			El excipiente es una sustancia biológica o inmunológica						

COMPARATIVA FINAL GUIDELINES DE VARIACIONES (Febrero 2010)

37	IA	Modificación de la especificación del producto terminado	37.a.-	Límites más estrictos de la especificación	1	IA	B.II.d.1. Cambio de los parámetros o límites de especificación del producto terminado	a)	Reducción de los límites de especificación			
						IAIn		b)	Reducción de los límites de especificación de medicamentos con arreglo a la aprobación oficial del lote			
	IB		37.b.-	Adición de un nuevo parámetro de ensayo de la especificación		IA		c)	Adición de un nuevo parámetro a la especificación con su correspondiente método de prueba			
						IA		d)	Supresión de un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto)			
	II			400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad		II		e)	Cambio fuera del intervalo de los límites de especificación aprobados			
	II			400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad		II		f)	Supresión de un parámetro de especificación que pueda tener un efecto importante sobre la calidad del producto terminado en general			
	II			400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad		IB		g)	Adición o sustitución (excepto productos biológicos o inmunológicos) de un parámetro de especificación como resultado de un problema de seguridad o calidad			
38	IA	Modificación del procedimiento de ensayo del producto terminado	38.a.-	Modificación de importancia menor de un procedimiento de ensayo autorizado	2	IA	B.II.d.2. Cambio del procedimiento de prueba para el producto terminado	a)	Cambios de importancia menor de un procedimiento de prueba aprobado			
						IA		b)	Supresión de un procedimiento de prueba si ya se ha autorizado un método alternativo			
	IB		38.b.-	Modificación de importancia menor de un procedimiento de ensayo autorizado de una sustancia activa de origen biológico o un excipiente de origen biológico		II		c)	Sustitución de un método de prueba biológico, inmunológico o inmunoquímico o de un método que utilice un reactivo biológico			
	IB		38.c.-	Otras modificaciones de un procedimiento de ensayo, incluidas la sustitución o la adición de un procedimiento de ensayo		IB		d)	Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición)			

B. CAMBIOS CUALITATIVOS

II. Producto terminado

d) Control del producto terminado

COMPARATIVA FINAL GUIDELINES DE VARIACIONES (Febrero 2010)

No definidas en ANEXO 1																		
29	II			400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad														
	IA		29.b.-	Todas las demás formas farmacéuticas		Modificación de la composición cualitativa o cuantitativa del material de acondicionamiento primario												
	IB		29.a.-	Formas farmacéuticas semisólidas o líquidas														
	II			400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad														
	II			400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad														
	IB		29.b.-	Todas las demás formas farmacéuticas														
II																		
26	IA		26.a.-	Límites más estrictos de la especificación		Modificación de la composición cualitativa o cuantitativa del material de acondicionamiento primario												
	IB		26.a.-	Límites más estrictos de la especificación														
	IB		26.b.-	Adición de un nuevo parámetro de ensayo														
B. CAMBIOS CUALITATIVOS																		
II. Producto terminado																		
e) Sistema de cierre del envase																		
3	II				B.II.d.3. Modificaciones relativas a la introducción de la liberación en tiempo real o la liberación paramétrica en la fabricación del producto terminado													
	1	IA			B.II.e.1. Cambio del acondicionamiento primario del producto terminado	a.1)	Composición cualitativa y cuantitativa: Formas farmacéuticas sólidas	2,2,3										
		IB				a.2)	Composición cualitativa y cuantitativa: Formas farmacéuticas semisólidas y no estériles	2,2,3										
		II				a.3)	Composición cualitativa y cuantitativa	2,2,3										
		II				a.4)	Composición cualitativa y cuantitativa: Medicamentos estériles y biológicos o inmunológicos	2,2,3										
		IB				b.1)	Tipo de envase: Formas farmacéuticas sólidas, semisólidas y líquidas no estériles	2,2,3										
II				b.2)		Tipo de envase: Medicamentos estériles y biológicos o inmunológicos	2,2,3											
2	IA				B.II.e.2. Cambio de los parámetros o límites de las especificaciones del acondicionamiento primario del producto terminado	a)	Reducción de los límites de especificación	2,2,3										
	IA			b)		Adición de un nuevo parámetro a la especificación con su correspondiente método de prueba												
	IA			c)		Supresión de un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto)												
	IB			d)		Adición o sustitución de un parámetro de especificación como resultado de un problema de seguridad o calidad												

COMPARATIVA FINAL GUIDELINES DE VARIACIONES (Febrero 2010)

27	IA	Modificación de un procedimiento de ensayo del acondicionamiento primario del producto terminado	27.a.-	Modificación de importancia menor de un proc.de ensayo autorizado	3	IA	a)	Cambios de importancia menor de un procedimiento de prueba aprobado			
	IB		27.b.-	Otras modificaciones a un procedimiento de ensayo, incluyendo la sustitución o la adición de un procedimiento de ensayo.		IA	B.II.e.3. Cambio del procedimiento de prueba para el acondicionamiento primario del producto terminado	b)	Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición)		
36	IA	Modificación de la forma o las dimensiones del envase o del cierre	36.b.-	Otras formas farmacéuticas	4	IA	a)	Medicamentos no estériles	2.2.3.		
	II		400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad	II		B.II.e.4. Cambio de la forma o dimensiones del envase o cierre (acondicionamiento primario)	b)	El cambio de forma o dimensiones se refiere a una parte esencial del material de acondicionamiento que pueda tener efectos importantes para la administración, uso, seguridad o estabilidad del producto terminado	2.2.3.		
	IB		36.a.-	Formas farmacéuticas estériles y medicamentos biológicos		IB	c)	Medicamentos estériles	2.2.3.		
41	IA	Modificación del tamaño de las presentaciones del producto terminado	41.a.1.-	Modificación del número de unidades (p.ej. comprimidos, ampollas, etc.) del envase: Modificación dentro del rango del tamaño de la presentación autorizada	5	IA _{IN}	a.1)	<u>Cambio del número de unidades (por ejemplo, comprimidos, ampollas, etc.) en un envase</u> Cambio dentro de los límites de los tamaños de envase aprobados actualmente	2.2.3.(Tram. administrativo)	SI	SI
	IB		41.a.2	Modificación del número de unidades (p.ej. comprimidos, ampollas, etc.) del envase: Modificación fuera del rango del tamaño de la presentación autorizada		IB	a.2)	<u>Cambio del número de unidades (por ejemplo, comprimidos, ampollas, etc.)</u> Cambio fuera de los límites de los tamaños de envase aprobados actualmente	2.2.3.(Tram. administrativo)	SI	SI
	II		400 Tipo II referidas a la Documentación de calidad	IA		B.II.e.5. Cambio del tamaño del envase del producto terminado	b)	Supresión de tamaños de envases	2.2.3 (Tr. Adm.)	SI	SI
	II		400 Tipo II referidas a la Documentación de calidad	II		c)	Cambio del peso o volumen de llenado de medicamentos estériles de administración parenteral paramúltiples dosis (o de dosis única para uso parcial) y medicamentos biológicos o inmunológicos de administración parenteral para múltiples dosis	2.2.3.(Tram. administrativo)	SI	SI	
	IB		41.b.-	Modificación del peso/volumen de llenado de los productos multidosis no parenterales		IB	d)	Cambio del peso o volumen de llenado de medicamentos de administración no parenteral para múltiples dosis (o de dosis única para uso parcial)	2.2.3.(Tram. administrativo)	SI	SI

B. CAMBIOS CUALITATIVOS

II. Producto terminado

e) Sistema de cierre del envase

COMPARATIVA FINAL GUIDELINES DE VARIACIONES (Febrero 2010)

28	IA	Modificación de cualquier parte del material de acondicionamiento (primario) que no esté en contacto con la formulación del producto terminado (p.ej. cambio del color de la tapa protectora del tapón, del código de colores de los anillos de las ampollas o utilización de un plástico diferente en la protección de las agujas)	28.-	B. CAMBIOS CUALITATIVOS	II. Producto terminado	e) Sistema de cierre del envase	6	IA _{IN}	B.II.e.6. Cambio de cualquier parte del material del acondicionamiento (primario) que no entre en contacto con la fórmula del producto terminado [como color de los tapones a presión, códigos de color de las anillas de las ampollas, cambio de la protección de las agujas (uso de un plástico diferente)]	a) Cambio que afecte a la información sobre el producto	2.2.3.	SI	
							IA		b) Cambio que no afecte a la información sobre el producto	2.2.3.	SI		
30	IA	Modificación (sustitución, adición o supresión) de un proveedor de componentes del acondicionamiento o de los dispositivos de administración (si se mencionan en el expediente), excluidos los espaciadores para inhaladores dosificadores	30.a.-	Supresión de un proveedor	B. CAMBIOS CUALITATIVOS	II. Producto terminado	e) Sistema de cierre del envase	7	IA	B.II.e.7. Cambio del proveedor de los componentes o dispositivos del acondicionamiento (si se menciona en el expediente)	a) Supresión de un proveedor		
	IB		30.b.-	Sustitución o adición de un proveedor					IA		b) Sustitución o adición de un proveedor		
	II			400 Tipo II referidas a la Documentación de calidad					II		c) Cualquier cambio de los proveedores de separadores para inhaladores dosificadores		

COMPARATIVA FINAL GUIDELINES DE VARIACIONES (Febrero 2010)

42	IB	Modificación de:	42.a.1	El plazo de validez del producto terminado <u>En el envase comercial</u>	B. CAMBIOS CUALITATIVOS	II. Producto terminado	f) Estabilidad	1	IA _{IN}	B.II.f.1. Cambio del período de validez o de las condiciones de almacenamiento del producto terminado	a.1)	Reducción del período de validez del producto terminado 1. <u>Invasado para su venta</u>	2.2.3.	SI	
	IB		42.a.2	El plazo de validez del producto terminado <u>Después de la primera apertura</u>					IA _{IN}		a.2)	Reducción del período de validez del producto terminado <u>Tras ser abierto</u>	2.2.3.	SI	
	IB		42.a.3	El plazo de validez del producto terminado <u>Después de la dilución o reconstitución</u>					IA _{IN}		a.3)	Reducción del período de validez del producto terminado <u>Después de su dilución o reconstitución</u>	2.2.3.	SI	
									IB		b.1)	Extensión del período de validez del producto terminado. <u>Invasado para su venta (basado en datos en tiempo real)</u>	2.2.3.	SI	
									IB		b.2)	Extensión del período de validez del producto terminado <u>Tras ser abierto (basado en datos en tiempo real)</u>	2.2.3.	SI	
									IB		b.3)	Extensión del período de validez del producto terminado <u>Después de su dilución o reconstitución (basado en datos en tiempo real)</u>	2.2.3.	SI	
									II		b.4)	Extensión del período de validez del producto terminado <u>Extensión del período de validez basada en la extrapolación de datos de estabilidad no conformes con las directrices ICH(*)</u>	2.2.3.	SI	
									IB		b.5)	Extensión del período de validez del producto terminado <u>Extensión del período de almacenamiento de un medicamento biológico o inmunológico conforme con un protocolo de estabilidad aprobado</u>	2.2.3.	SI	
									II		c)	Cambio de las condiciones de almacenamiento de medicamentos biológicos, cuando los estudios de estabilidad no se han realizado de conformidad con el protocolo de estabilidad aprobado	2.2.3.	SI	
			IB						42.b.-		Las condiciones de conservación del producto terminado o del producto diluido/reconstituido	IB	d)	Cambio de las condiciones de almacenamiento del producto terminado o del producto diluido o reconstituido	2.2.3.
			400 Tipo II referidas a la Documentación de calidad												

No definidas en ANEXO 1				400 Tipo II referidas a la Documentación de calidad	B. CAMBIOS CUALITATIVOS	II. Producto terminado	g) Espacio de diseño	1	II	B.II.g.1. Introducción de un nuevo espacio de diseño o extensión de un espacio de diseño aprobado para el producto terminado, excepto los productos biológicos, en lo relativo a	Una o varias operaciones unitarias del proceso de fabricación del producto terminado, incluyendo los controles o procedimientos de prueba del proceso resultantes			
								II		Los procedimientos de prueba para los excipientes, productos intermedios o el producto terminado				
								II	B.II.g.2. Introducción de un protocolo de gestión de cambios para el producto terminado posterior a la aprobación					
								IA _{IN}	B.II.g.3. Supresión de un protocolo de gestión de cambios aprobado para el producto terminado					
Engloba 15, 21 y 22	IA	Presentación de un certificado de conformidad de la Farmacopea Europea, nuevo o actualizado, para una sustancia activa o de material de partida/ reactivo/ intermedio utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa	15.a.-	De un fabricante actualmente autorizado	B. CAMBIOS CUALITATIVOS	III.- CFE/EET/MONOGRAFÍAS	1	IA _{IN}	B.III.1. Presentación de un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea nuevo o actualizado: Para una sustancia activa Para un material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa Para un excipiente	a.1)	Certificado de conformidad con la Farmacopea Europea para la monografía de Farmacopea Europea correspondiente: Nuevo certificado de un fabricante ya aprobado	2.5.3		
	IB		15.b.1	De un fabricante nuevo (sustitución o adición) <u>Sustancia estéril</u>				IA		a.2)	Certificado de conformidad con la Farmacopea Europea para la monografía de Farmacopea Europea correspondiente Certificado actualizado de un fabricante ya aprobado	2.5.3		
	IA		15.b.2	De un fabricante nuevo (sustitución o adición) <u>Otras sustancias</u>				IA _{IN}		a.3)	Certificado de conformidad con la Farmacopea Europea para la monografía de Farmacopea Europea correspondiente Nuevo certificado de un nuevo fabricante (sustitución o adición)	2.5.3		
	IB		15.c.-	Sustancia de un medicamento veterinario para su uso, en especies animales susceptibles de desarrollar la EET										
	IA		22.a.-	De un fabricante actualmente autorizado o de un nuevo fabricante (sustitución o adición)										

COMPARATIVA FINAL GUIDELINES DE VARIACIONES (Febrero 2010)

43	IA	Adición, sustitución o supresión de un dispositivo de medida o administración que no sea parte integrante del acondicionamiento primario (excluidos los espaciadores para inhaladores dosificadores)	43.a.1	Medicamentos de uso humano Adición o sustitución	1	IA _{IN}	B.IV.1. Cambio de un dispositivo de dosificación o administración	Adición o sustitución de un dispositivo que no forme parte integrante del acondicionamiento primario: Dispositivos con marca CE	2.2.3.	SI	
	IB		43.a.2	Medicamentos de uso humano Supresión		IB		Adición o sustitución de un dispositivo que no forme parte integrante del acondicionamiento primario: Dispositivos sin marca CE, únicamente para medicamentos veterinarios	2.2.3.	SI	
						II		Adición o sustitución de un dispositivo que no forme parte integrante del acondicionamiento primario: Separadores para inhaladores dosificadores	2.2.3.	SI	
						IA _{IN}		Supresión de un dispositivo	2.2.3.	SI	
						II		Adición o sustitución de un dispositivo que forme parte integrante del acondicionamiento primario	2.2.3.	SI	
	IB	43.b.-	Medicamentos veterinarios								
44	IA	Modificación de la especificación de un dispositivo de medida o administración de medicamentos veterinarios	44.a.-	Límites más estrictos de la especificación	2	IA	B.IV.2. Cambio de los parámetros o límites de especificación de un dispositivo de dosificación o administración para medicamentos veterinarios	a) Reducción de los límites de especificación			
	IB					IA		b) Adición de un nuevo parámetro a la especificación con su correspondiente método de prueba			
	IB		44.b.-	Adición de un nuevo parámetro de ensayo de la especificación		II		c) Ampliación de los límites de especificación aprobados, que puedan tener un efecto importante sobre la calidad del dispositivo en general			
						II		d) Supresión de un parámetro de especificación que tenga un efecto importante sobre la calidad del dispositivo en general			
						IB		e) Adición de un parámetro de especificación como resultado de un problema de seguridad o calidad			
						IA		f) Supresión de un parámetro de especificación no significativo (por ejemplo, supresión de un parámetro obsoleto)			

B. CAMBIOS CUALITATIVOS

IV.- Productos sanitarios

COMPARATIVA FINAL GUIDELINES DE VARIACIONES (Febrero 2010)

45	IA	Modificación del procedimiento de ensayo de un dispositivo de medida o administración de medicamentos veterinarios	45.a.-	Modificación de importancia menor de un procedimiento de ensayo autorizado	B. CAMBIOS CUALITATIVOS	IV.- Productos sanitarios	3	IA	B.IV.3. Cambio del procedimiento de prueba de un dispositivo de dosificación o administración para medicamentos	a)	Cambio de importancia menor de un procedimiento de prueba aprobado				
	IB		45.b.-	Otras modificaciones de un procedimiento de ensayo, incluida la sustitución de un procedimiento de ensayo autorizado por un nuevo procedimiento de ensayo				IA		b)	Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición)				
								IA		c)	Supresión de un procedimiento de prueba si ya se ha autorizado un procedimiento de prueba alternativo				
No definidas en ANEXO 1	II		400 Tipo II referidas a la Documentación de calidad		B. CAMBIOS CUALITATIVOS	V.- CAMBIOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN RESULTANTES DE OTROS PROCEDIMIENTOS REGLAMENTARIOS	a) APP/PAPAV (ARCHIVO PRINCIPAL DE PLASMA / ARCHIVO PRINCIPAL DE ANTIGENOS DE VACUNA)	1	B.V.a.1. Inclusión de un archivo principal de plasma nuevo, actualizado o modificado en el expediente de la autorización de comercialización de un medicamento (segunda fase del procedimiento del APP	a)	Inclusión por primera vez de un nuevo archivo principal de plasma que afecta a las propiedades del producto terminado	2,5,3			
										IB	b)	Inclusión por primera vez de un nuevo archivo principal de plasma que no afecte a las propiedades del producto terminado	2,5,3		
										IB	c)	Inclusión de un archivo principal de plasma actualizado o modificado, cuando los cambios afecten a las propiedades del producto terminado	2.6.3.		
	IA	Instrucción para la renovación del certificado de conformidad del archivo principal de plasma CAPP (Instrucciones de la AEMPS)	15.a.-							IA _{IN}	d)	Inclusión de un archivo principal de plasma actualizado o modificado, cuando los cambios no afecten a las propiedades del producto terminado	2.6.3.		

COMPARATIVA FINAL GUIDELINES DE VARIACIONES (Febrero 2010)

No definidas en ANEXO 1				B. CAMBIOS CUALITATIVOS	V.- CAMBIOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN RESULTANTES DE OTROS PROCEDIMIENTOS REGLAMENTARIOS B	a) API/APAV (ARCHIVO PRINCIPAL DE PLASMA / ARCHIVO PRINCIPAL DE	2	II	a)	Inclusión por primera vez de un nuevo archivo principal de antígenos de vacuna	2.5.3.	SI		
No definidas en ANEXO 1	II	400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad				b) Consulta	1	IA _{IN}	II	B.V.a.2. Inclusión de un archivo principal de antígenos de vacuna nuevo, actualizado o modificado en el expediente de la autorización de comercialización de un medicamento (segunda fase del procedimiento del APAV)	b)	Inclusión de un archivo principal de antígenos de vacuna actualizado o modificado, cuando los cambios afectan a las propiedades del producto terminado	2.5.3.	SI
											c)	Inclusión de un archivo principal de antígenos de vacuna actualizado o modificado, cuando los cambios no afectan a las propiedades del producto terminado	2.5.3.	SI
											a)	El cambio aplica los resultados de la consulta (*) (*) Nota: Se aplica en aquellos casos en que el titular o titulares de autorizaciones de comercialización tengan que adoptar medidas para permitir que los Estados miembros cumplan la Decisión de la Comisión en un plazo de 30 días tras su notificación de conformidad con el artículo 34, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE y el artículo 38, apartado 3, de la Directiva 2001/82/CE.		SI
No definidas en ANEXO 1	II	400 Tipo II referidas a la Documentación de Calidad				c) Protocolo de gestión de cambios	1	IA _{IN}	II	B.V.b.1. Actualización del expediente de calidad a raíz de una Decisión de la Comisión en virtud del procedimiento contemplado en los artículos 30 o 31 de la Directiva 2001/83/CE o en los artículos 34 o 35 de la Directiva 2001/82/CE ((procedimiento de consulta)	b)	La armonización del expediente de calidad no era parte de la consulta y la actualización tiene por finalidad armonizarlo		SI
											a)	La aplicación del cambio no requiere datos de apoyo adicionales		
No definidas en ANEXO 1										B.V.c.1. Actualización del expediente de calidad a fin de aplicar los cambios solicitados por la EMEA o la autoridad nacional competente tras la evaluación de un protocolo de gestión de cambios	b)	La aplicación del cambio requiere datos de apoyo adicionales		
											c)	Aplicación de un cambio para un medicamento biológico o inmunológico		
											a)	La aplicación del cambio requiere datos de apoyo adicionales		

COMPARATIVA FINAL GUIDELINES DE VARIACIONES (Febrero 2010)

No definidas en ANEXO 1			101, 102, 300 Tipo II referidas a la Documentación de Seguridad Pre-Clinica, Clínica y de Seguridad urgentes	C. CAMBIOS EN SEGURIDAD, EFICACIA Y FARMACOVIGILANCIA	I.- MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO Y MEDICAMENTOS VETERINARIOS	3	IB	C.I.3. Aplicación del cambio o cambios solicitados por la EMEA o la autoridad nacional competente a raíz de la evaluación de una restricción urgente de seguridad, un etiquetado de clase, un informe periódico de actualización, un plan de gestión de riesgos, una medida de seguimiento u obligación específica, la presentación de datos en virtud de los artículos 45 y 46 del Reglamento (CE) no 1901/2006, o modificaciones para reflejar el resumen de las características del producto Core SPC de una autoridad competente	a)	Aplicación del cambio o cambios de redacción acordados para los cuales el titular de la autorización de comercialización no ha presentado nuevos datos complementarios		SI	
							II		b)	Aplicación del cambio o cambios que deben sustanciarse mediante nuevos datos complementarios presentados por el titular de la autorización de comercialización		SI	
No definidas en ANEXO 1			500 Tipo II referidas a la Documentación de Clínica (Otras modificaciones tipo II)			4	II	C.I.4. Modificaciones relativas a cambios significativos del resumen de las características del producto derivados en particular de nuevos datos de calidad, preclínicos, clínicos o de farmacovigilancia				SI	
No definidas en ANEXO 1						5	IB	C.I.5. Cambio de la situación jurídica de un medicamento autorizado mediante el procedimiento centralizado		En el caso de los medicamentos genéricos, híbridos o biosimilares a raíz de un cambio aprobado de la situación jurídica del medicamento de referencia	1.4.	SI	SI
							II			Todos los demás cambios de situación jurídica	1.4.	SI	SI

COMPARATIVA FINAL GUIDELINES DE VARIACIONES (Febrero 2010)

No definidas en ANEXO 1	II		200 Tipo II referidas a la Documentación de Clínica (Indicaciones)	C. CAMBIOS EN SEGURIDAD, EFICACIA Y FARMACOVIGILANCIA I.- MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO Y MEDICAMENTOS VETERINARIOS	6	II	C.I.6. Cambios de la indicación o indicaciones terapéuticas	a)	Adición de una nueva indicación terapéutica o modificación de una ya aprobada <i>Nota: Cuando la adición o modificación de una indicación terapéutica tenga lugar en el marco de la aplicación de los resultados de un procedimiento de consulta o de cambios de la información sobre un medicamento genérico, híbrido o biosimilar a raíz de la evaluación del mismo cambio para el medicamento de referencia, se aplicarán las modificaciones C.I.1 y C.I.2, respectivamente</i>		SI	SI
								b)	Supresión de una indicación terapéutica		SI	SI
						No definidas en ANEXO 1				7	IB	C.I.7. Supresión de:
b)	Una dosificación		SI	SI								
No definidas en ANEXO 1					8	II	C.I.8. Introducción de un nuevo sistema de farmacovigilancia		Que no haya sido evaluado por la autoridad nacional competente o la EMEA para otro medicamento del mismo titular de la autorización de comercialización			

COMPARATIVA FINAL GUIDELINES DE VARIACIONES (Febrero 2010)

No definidas en ANEXO 1	Tipo II (referidas a la Documentación de Farmacovigilancia)	C. CAMBIOS EN SEGURIDAD, EFICACIA Y FARMACOVIGILANCIA I.- MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO Y MEDICAMENTOS VETERINARIOS	9	IB	a) Cambio de la persona cualificada encargada de la farmacovigilancia (QPPV)	2.4.4.		
				IA _{IN}	b) Cambio de la información de contacto de la QPPV	2.4.4.		
				IA _{IN}	c) Cambio del procedimiento de suplencia de la QPPV			
				IA _{IN}	d) Cambio de la base de datos de seguridad (por ejemplo, introducción de una nueva base de datos de seguridad, incluyendo la transferencia de la colección de datos de seguridad o análisis y notificación del nuevo sistema)			
				IA _{IN}	e) Cambios en los principales acuerdos contractuales con otras personas u organizaciones implicadas en el cumplimiento de las obligaciones de farmacovigilancia descritas en la DDSF, en particular cuando se subcontratan la notificación electrónica de los informes sobre casos de seguridad específicos, las principales bases de datos, la detección de señales o la compilación de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad			
				IA _{IN}	f) Supresión de temas incluidos en los procedimientos escritos que describen actividades de farmacovigilancia			
				IA _{IN}	g) Cambio del centro que realiza actividades de farmacovigilancia			
				IA	h) Otros cambios de la DDSF que no influyan sobre el funcionamiento del sistema de farmacovigilancia (por ejemplo, cambio del principal lugar de almacenamiento o archivo, cambios administrativos, actualización de siglas, cambio de la denominación de funciones o procedimientos)			
				IA _{IN}	i) Cambios de una DDSF a raíz de la evaluación de la misma DDSF en relación con otro medicamento del mismo titular de la autorización de comercialización			

COMPARATIVA FINAL GUIDELINES DE VARIACIONES (Febrero 2010)

					<p>C. CAMBIOS EN SEGURIDAD, EFICACIA Y FARMACOVIGILANCIA</p> <p>II.- MEDICAMENTOS VETERINARIOS CAMBIOS ESPECIFICOS</p>	1	II	C.II.1. Modificaciones relativas a un cambio o adición de una especie no productora de alimentos			2.1.4. (especies de destino)	SI		
						2	II		Supresión resultante de un problema de seguridad		2.1.4. (especies de destino)	SI		
							IB		Supresión no resultante de un problema de seguridad			SI		
						3	II	C.II.3. Cambio del período de retirada de un medicamento veterinario					SI	
						4	II	C.II.4. Modificaciones relativas a la sustitución o adición de un serotipo, cepa, antígeno o combinación de serotipos, cepas o antígenos para una vacuna veterinaria contra la gripe aviar, la fiebre aftosa o la fiebre catarral ovina			2.6.1.		SI	
						5	II	C.II.5. Modificaciones relativas a la sustitución de una cepa para una vacuna veterinaria contra la gripe equina			2.6.1.		SI	
						6	IB	C.II.6. Cambios del etiquetado o prospecto no relacionados con el resumen de las características del producto					SI	

Transferencias de titularidades de las AC (Requisitos nacionales)													
Nº	TIPO	DEFINICIÓN	SUB TIPO	DEFINICIÓN	OBJETIVO DEL CAMBIO			TIPO	DEFINICIÓN	DEFINICIÓN	Ptos de Raefar	Modific a FT, P. y/o MA	Se notifica a DGF
801		Cambio de titular (transferencia) sin cambio de fabricante						IB	Cambio de titular (transferencia) sin cambio de fabricante		2.4.1 / 2.4.6 /	SI	SI
802		Cambio de titular (transferencia). Fabricante y titular son la misma entidad						IB	Cambio de titular (transferencia). Fabricante y titular son la misma entidad		2.4.1 / 2.5.a.1 / 2.5.2	SI	SI
803		Cambio de titular (transferencia) con cambio de fabricante						IB	Cambio de titular (transferencia) con cambio de fabricante		2.4.1 / 2.5.a.1 / 2.5.2	SI	SI
804		Cambio de Laboratorio Comercializador (Cambiar por representante local)						IB	Cambio de Laboratorio Comercializador (Cambiar por representante local)		2.4.6 /	SI	SI
Revalidaciones quinquenales (Fase nacional del PRM y nacionales)													
900		Revalidación Quinquenal (R.M)						IB	Revalidación Quinquenal (R.M)			SI	
CAMBIO DE STATUS													
702		Cambio a status EFG		701, 702, 703 Tipo II referidas al cambio de status (Calificación EFG, Inclusion como EQ, calificación como EFP)				IB	701, 702, 703 Tipo II referidas al cambio de status			SI	SI