

| Directrices sobre los detalles de las diversas categorías de modificaciones 2013 |       |  |    |  |            |   |            |               |                         | Directrices sobre los detalles de las diversas categorías de modificaciones 2025 |                     |       |  |    |  |                                       |          |            |               |                        |                   |   |       |  |    |  |  |                |    |  |  |                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |       |  |  |   |   |                               |    |    |
|--|-------|--|----|--|------------|---|------------|---------------|-------------------------|--|---------------------|-------|--|----|--|---------------------------------------|----------|------------|---------------|------------------------|-------------------|---|-------|--|----|--|--|----------------|----|--|--|----------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|-------|--|--|---|---|-------------------------------|----|----|
| OBJETIVO DEL CAMBIO  |       |  | Nº | TIPO   | DEFINICIÓN | SUB TIPO                                      | DEFINICIÓN | Pls de Raefar | Modific a FT, P. y/o MA | Se notifica a DGF  | OBJETIVO DEL CAMBIO |       |  | Nº | TIPO   | DEFINICIÓN                            | SUB TIPO | DEFINICIÓN | Pls de Raefar | Modifica FT, P. y/o MA | Se notifica a DGF |   |       |  |    |  |  |                |    |  |  |                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |       |  |  |   |   |                               |    |    |
| X  | N     | x  | n  |  |            |   |            |               |                         |  | X                   | N     | x  |    |  |                                       |          |            |               |                        |                   |   |       |  |    |  |  |                |    |  |  |                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |       |  |  |   |   |                               |    |    |
| 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 |  |  | E. CAMBIOS ADMINISTRATIVOS |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 4 | IA in | E.4. Cambio del nombre o dirección del titular de la autorización de comercialización, del titular del archivo principal del principio activo, del centro de almacenamiento de bancos de células primarios o bancos de células de trabajo, del centro de fabricación de un principio activo, de un producto intermedio o acabado, del centro de acondicionamiento primario o secundario, del fabricante responsable de la liberación de lotes, del centro en el que se realiza el control de calidad o del proveedor de un componente de acondicionamiento, un producto sanitario (o parte), un material de partida, un reactivo o un excipiente (cuando se mencione en el expediente) | a  | El cambio del nombre o dirección afecta al titular de la autorización de comercialización | 2.4.1/2.4.6   | SI                            | SI |    |
|  |       |  |    |  |            |   |            |               |                         |  |                     |       |  |    |  |                                       |          |            |               |                        |                   | 2 | IA IN | A.2. Cambio de la denominación (arbitraria) del medicamento  | a) | para productos autorizados con arreglo al procedimiento centralizado |  | 2.1.1          | SI |  |  |                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 1 | IA in | E.1. Cambio en la denominación (arbitraria) del producto acabado   | a  | para medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado                           | 2.1.1   | SI                            | SI |    |
|  |       |  |    |  |            |   |            |               |                         |  |                     |       |  |    |  |                                       |          |            |               |                        |                   |   | IB    |  | b) | para productos autorizados con arreglo al procedimiento nacional     |  |                |    |  |  |                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   | IB    |  | b  | para medicamentos autorizados por el procedimiento nacional                               |   |                               |    |    |
|  |       |  |    |  |            |   |            |               |                         |  |                     |       |  |    |  |                                       |          |            |               |                        |                   | 3 | IA IN | A.3. Cambio de denominación de la sustancia activa   |    |  |  | 2.6.1          | SI |  |  |                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   | 2     | IA in  | E.2. Cambio de denominación del principio activo, el excipiente, el producto sanitario (o parte) o un componente del acondicionamiento   |   |   | 2.6.1.P/2.6.1.E               | SI | SI |
|  |       |  |    |  |            |   |            |               |                         |  |                     |       |  |    |  |                                       |          |            |               |                        |                   | 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 |  |  |                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   | 4     | IA   | E.4. Cambio del nombre o dirección del titular de la autorización de comercialización, del titular del archivo principal del principio activo, del centro de almacenamiento de bancos de células primarios o bancos de células de trabajo, del centro de fabricación de un principio activo, de un producto intermedio o acabado, del centro de acondicionamiento primario o secundario, del fabricante responsable de la liberación de lotes, del centro en el que se realiza el control de calidad o del proveedor de un componente de acondicionamiento, un producto sanitario (o parte), un material de partida, un reactivo o un excipiente (cuando se mencione en el expediente) | c   | El cambio de nombre o dirección no afecta a los fabricantes cuyas actividades incluyen la liberación de lotes del producto acabado ni al titular de la autorización de comercialización | 2.5.1.A/2.5.1.1/2.5.1.2/2.5.2 | No | No |
| 5  | IA IN | 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 |            | 2.5.1.a / 2.5.1.1. / 2.5.1.2/ 2.5.2 / 2.5.1.b | SI         |               |                         |  | 4                   | IA in | E.4. Cambio del nombre o dirección del titular de la autorización de comercialización, del titular del archivo principal del principio activo, del centro de almacenamiento de bancos de células primarios o bancos de células de trabajo, del centro de fabricación de un principio activo, de un producto intermedio o acabado, del centro de acondicionamiento primario o secundario, del fabricante responsable de la liberación de lotes, del centro en el que se realiza el control de calidad o del proveedor de un componente de acondicionamiento, un producto sanitario (o parte), un material de partida, un reactivo o un excipiente (cuando se mencione en el expediente) | b  | El cambio de nombre o dirección afecta a uno o varios fabricantes cuyas actividades incluyen la liberación de lotes del producto acabado | 2.5.1.A/2.5.1.1/2.5.1.2/2.5.2/2.5.1.B | SI       | No         |               |                        |                   |   |       |  |    |  |  |                |    |  |  |                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |       |  |  |   |   |                               |    |    |

| A. CAMBIOS ADMINISTRATIVOS |    |  | E. CAMBIOS ADMINISTRATIVOS |  |    |   |    |  |   |   |                                     |    |    |
|----------------------------|----|--|----------------------------|--|----|---|----|--|---|---|-------------------------------------|----|----|
| 5                          | IA | A.5. Cambio del nombre o dirección del fabricante del producto terminado, incluyendo los centros de control de calidad   | b) Todos los demás         | 2.5.1.a / 2.5.1.1. / 2.5.1.2 / 2.5.2 / 2.5.1.b | SI | 4 | IA | E.4. Cambio del nombre o dirección del titular de la autorización de comercialización, del titular del archivo principal del principio activo, del centro de almacenamiento de bancos de células primarios o bancos de células de trabajo, del centro de fabricación de un principio activo, de un producto intermedio o acabado, del centro de acondicionamiento primario o secundario, del fabricante responsable de la liberación de lotes, del centro en el que se realiza el control de calidad o del proveedor de un componente de acondicionamiento, un producto sanitario (o parte), un material de partida, un reactivo o un excipiente (cuando se mencione en el expediente) | c | El cambio de nombre o dirección no afecta a los fabricantes cuyas actividades incluyen la liberación de lotes del producto acabado ni al titular de la autorización de comercialización | 2.5.1.A/2.5.1.1/2.5.1.2/2.5.2       | No | No |
| 6                          | IA | A.6. Cambio del Código ATC/Código veterinario ATC  |                            | 2.1.3  | SI | 3 | IA | E.3.. Cambio del Código ATC  |   |   | 2.1.3                               | SI | SI |
| 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 | 5 | IA | E.5. Supresión de centros de fabricación de un principio activo, un producto intermedio o un producto acabado, almacenamiento de bancos de células primarios o bancos de células de trabajo, centro de acondicionamiento primario o secundario, fabricante responsable de la liberación de los lotes, centro en el que se realiza el control de calidad o proveedor de un componente del acondicionamiento, el producto sanitario (o parte), el material de partida, el reactivo o el 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 | No |

  

| B. CAMBIOS CUALITATIVOS |   |   | C. CAMBIOS CUALITATIVOS  |       |  |   |  |       |   |       |    |    |
|-------------------------|---|---|--|-------|--|---|--|-------|---|-------|----|----|
| 1                       | II  | 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 | IAin   | 1 | Q.I.a.1. Cambio de centro de fabricación de un material de partida, un reactivo o un producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación del principio activo o cambio de centro de fabricación (incluyendo, en su caso, los centros de ensayo de control de la calidad) del principio activo | a     | Adición o sustitución de un centro de fabricación de un principio activo o un producto intermedio   | 2.5.3 | SI | NO |
|                         |   |   | b) Introducción de un fabricante de la sustancia activa soportado con un ASMF  | 2.5.3 | II   |   |  | f     | Adición de un centro de fabricación del principio activo respaldado por un archivo maestro del principio activo   | 2.5.3 | SI | NO |
|                         |   |   | 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   |   |  | b     | Adición o sustitución de un centro de fabricación de un principio activo o un producto intermedio que requiera una actualización considerable de la sección del expediente correspondiente al principio activo, por ejemplo, cuando se utilice 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 en la biodisponibilidad | 2.5.3 | SI | NO |
|                         | 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   | d     | Adición o sustitución de un centro de fabricación de — un principio activo biológico o — un material de partida, un reactivo, una materia prima o un producto intermedio biológicos utilizados en la fabricación de un principio activo biológico que pueda tener repercusiones significativas en la calidad, seguridad o eficacia del producto acabado, o — un material para el que se exige una evaluación de la seguridad viral o del riesgo de EET |   |  | 2.5.3 | SI  | NO    |    |    |
|                         | 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 |   | II   | d     | Adición o sustitución de un centro de fabricación de — un principio activo biológico o — un material de partida, un reactivo, una materia prima o un producto intermedio biológicos utilizados en la fabricación de un principio activo biológico que pueda tener repercusiones significativas en la calidad, seguridad o eficacia del producto acabado, o — un material para el que se exige una evaluación de la seguridad viral o del riesgo de EET |   |  | 2.5.3 | SI  | NO    |    |    |
|                         | 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   | IA   | j     | Adición o sustitución de un centro donde se realizan ensayos o controles de los lotes — del principio activo o — producto intermedio de un principio activo o — material de partida de un principio activo biológico aplicando un procedimiento analítico fisicoquímico o microbiológico   |   |  | 2.5.3 | NO  | NO    |    |    |

| B. CAMBIOS CUALITATIVOS |  | I. Sustancia activa |  | a) Fabricación |  | 1     |  | II |  | g)  |  | 2.5.3 |  |    |  |    |  |
|-------------------------|--|---------------------|--|----------------|--|-------|--|----|--|---|--|-------|--|----|--|----|--|
|                         |  |                     |  |                |  |       |  |    |  | Introducción de un nuevo fabricante de la sustancia activa que no cuenta con un archivo principal de sustancia activa y requiera una actualización considerable de la sección del expediente correspondiente a la sustancia activa pertinente   |  | 2.5.3 |  |    |  |    |  |
|                         |  |                     |  |                |  |       |  | IB |  | 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   |  | 2.5.3 |  |    |  |    |  |
|                         |  |                     |  |                |  |       |  | IA |  | Introducción de un nuevo sitio de micronización   |  | 2.5.3 |  |    |  |    |  |
|                         |  |                     |  |                |  |       |  | II |  | Cambios de las pruebas de control de la calidad para una sustancia activa biológica; sustitución o adición de un sitio donde se realizan pruebas o controles de los lotes, incluyendo un método bio lógico, inmunológico o inmuoquímico   |  | 2.5.3 |  |    |  |    |  |
|                         |  |                     |  |                |  |       |  | IB |  | Nuevo lugar de almacenamiento de bancos de célu las primarios o bancos de células de trabajo  |  | 2.5.3 |  |    |  |    |  |
| Q. CAMBIOS CUALITATIVOS |  | I. Sustancia activa |  | a) Fabricación |  | 1     |  | II |  | b)  |  | 2.5.3 |  | SI |  | NO |  |
|                         |  |                     |  |                |  |       |  |    |  | Adición o sustitución de un centro de fabricación de un principio activo o un producto intermedio que requiera una actualización considerable de la sección del expediente correspondiente al principio activo, por ejemplo, cuando se utilice una ruta de síntesis o condiciones de fabricación sustancialmente distintas, que puedan cambiar características cualitativas importantes del principio activo, como el perfil cualitativo o cuantitativo de impurezas que requieran cualificación, o propiedades fisicoquímicas que influyan en la biodisponibilidad |  | 2.5.3 |  | SI |  | NO |  |
|                         |  |                     |  |                |  |       |  | IB |  | Adición o sustitución de un centro de fabricación responsable de la esterilización del principio activo siguiendo un método conforme a la Farmacopea Europea  |  | 2.5.3 |  | SI |  | NO |  |
|                         |  |                     |  |                |  |       |  | IA |  | Adición o sustitución de un centro de fabricación responsable de la micronización del principio activo  |  | 2.5.3 |  | SI |  | NO |  |
|                         |  |                     |  |                |  |       |  | IB |  | Adición o sustitución de un centro donde se realizan ensayos o controles de los lotes del principio activo o del material de partida o el producto intermedio utilizado en la fabricación de un principio activo biológico, aplicando un procedimiento analítico biológico, inmunológico o inmuoquímico   |  | 2.5.3 |  | NO |  | NO |  |
|                         |  |                     |  |                |  |       |  | IA |  | Adición o sustitución de un lugar de almacenamiento del banco de células primario o de bancos de células de trabajo   |  | 2.5.3 |  | NO |  | NO |  |
|                         |  |                     |  |                |  | NUEVA |  | IA |  | Adición o sustitución de un centro de fabricación de un material de partida utilizado en la fabricación del principio activo o el reactivo que deba mencionarse en el expediente  |  |       |  | NO |  | NO |  |
|                         |  |                     |  |                |  | NUEVA |  | IB |  | Adición o sustitución de un nuevo proveedor de material de partida a base de plantas o de un nuevo centro de fabricación de un principio activo a base de plantas que utilice la misma producción vegetal o una diferente (es decir, recolección de plantas cultivadas o silvestres)  |  | 2.5.3 |  | NO |  | NO |  |

| B. CAMBIOS CUALITATIVOS  |    |   |                | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS   |    |   |  |    |    |
|--|----|---|----------------|---|----|---|--|----|----|
| I. Sustancia activa  |    |   |                | I. Sustancia activa   |    |   |  |    |    |
| a) Fabricación   |    |   |                | a) Fabricación  |    |   |  |    |    |
| 2  |    |   |                | 2   |    |   |  |    |    |
| IA   | a) | Cambio de importancia menor del proceso de fabricación de la sustancia activa   | 2.5.3 / 2.5.4. | NUEVA   | IA | a | Cambio de importancia menor en el proceso de fabricación   | NO | NO |
| 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. | NUEVA   | II | b | Cambio de importancia mayor en el proceso de fabricación que pueda tener repercusiones significativas en la calidad, seguridad o eficacia del producto acabado | NO | NO |
| 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 | c | Cambio en el origen geográfico de un material de partida a base de plantas o la producción de un producto vegetal  | NO | NO |
| IB   | e) | Cambio de importancia menor a la parte restringida de un archivo principal de sustancia activa  | 2.5.3 / 2.5.4. |   | IB | d | Cambio de importancia menor a la parte restringida de un archivo maestro del principio activo  | NO | NO |
|  |    |   |                | NUEVA   | IA | e | Supresión de un proceso de fabricación   | NO | NO |
| B.I.a.2. Cambios del proceso de fabricación de la sustancia activa |    |   |                | Q.I.a.2. Cambio en el proceso de fabricación del principio activo, un producto intermedio de un principio activo o materiales de partida de un principio activo biológico |    |   |  |    |    |





| B. CAMBIOS CUALITATIVOS |  | I. Sustancia activa |  | b) Control de la sustancia activa |  | 2 |  | IA                      |  | a) Cambios de importancia menor de un procedimiento de prueba aprobado |   |   |  |   |  |    |  |  |  |    |  |    |  |
|-------------------------|--|---------------------|--|-----------------------------------|--|---|--|-------------------------|--|--|---|---|--|---|--|----|--|--|--|----|--|----|--|
| B. CAMBIOS CUALITATIVOS |  | 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 intermedio utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa | a)   | Cambios de importancia menor de un procedimiento de prueba aprobado   |   |  |   |  |    |  |  |  |    |  |    |  |
|                         |  |                     |  |                                   |  |   |  | 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   |   |  |   |  |    |  |  |  |    |  |    |  |
|                         |  |                     |  |                                   |  |   |  | IA                      |  | c)   | Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición) para un reactivo, que no tenga un efecto significativo sobre la calidad de la sustancia activa en general  |   |  |   |  |    |  |  |  |    |  |    |  |
|                         |  |                     |  |                                   |  |   |  | II                      |  | d)   | Cambio (sustitución) de un método de prueba biológico, inmunológico o inmunológico o un método que utilice un reactivo biológico para una sustancia activa biológica, por ejemplo, mapa de péptidos, perfil de glucosilación, etc |   |  |   |  |    |  |  |  |    |  |    |  |
|                         |  |                     |  |                                   |  |   |  | IB                      |  | e)   | Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición) para la sustancia activa o un material de partida o producto intermedio  |   |  |   |  |    |  |  |  |    |  |    |  |
|                         |  |                     |  |                                   |  |   |  | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS |  | I. Sustancia activa  |   | b) Control de la sustancia activa   |  | 2 |  | IA |  | a) Cambio de importancia menor de un procedimiento analítico para el principio activo  |  | NO |  | NO |  |
|                         |  |                     |  |                                   |  |   |  | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS |  | I. Sustancia activa  |   | b) Control de la sustancia activa   |  | 2 |  | IA |  | b) Supresión de un procedimiento analítico para el principio activo si ya se ha autorizado un procedimiento alternativo  |  | NO |  | NO |  |
|                         |  |                     |  |                                   |  |   |  | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS |  | I. Sustancia activa  |   | b) Control de la sustancia activa   |  | 2 |  | II |  | c) Introducción, sustitución o cambio sustancial de un procedimiento analítico biológico, inmunológico o inmunológico para un principio activo   |  | NO |  | NO |  |
|                         |  |                     |  |                                   |  |   |  | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS |  | I. Sustancia activa  |   | b) Control de la sustancia activa   |  | 2 |  | IB |  | d) Otros cambios en un procedimiento analítico (incluida la sustitución o adición) para el principio activo  |  | NO |  | NO |  |
|                         |  |                     |  |                                   |  |   |  | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS |  | I. Sustancia activa  |   | b) Control de la sustancia activa   |  | 2 |  | IA |  | e) Cambio menor en un procedimiento analítico para el material de partida, reactivo o producto intermedio  |  | NO |  | NO |  |
|                         |  |                     |  |                                   |  |   |  | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS |  | I. Sustancia activa  |   | b) Control de la sustancia activa   |  | 2 |  | IA |  | f) Supresión de un procedimiento analítico para un material de partida, reactivo o producto intermedio, si ya se ha autorizado un procedimiento analítico alternativo  |  | NO |  | NO |  |
|                         |  |                     |  |                                   |  |   |  | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS |  | I. Sustancia activa  |   | b) Control de la sustancia activa   |  | 2 |  | IB |  | g) Introducción, sustitución o modificación de un procedimiento analítico biológico, inmunológico o inmunológico para el material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación de un principio activo                                   |  | NO |  | NO |  |
|                         |  |                     |  |                                   |  |   |  | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS |  | I. Sustancia activa  |   | b) Control de la sustancia activa   |  | 2 |  | IA |  | h) Otros cambios de un procedimiento analítico (incluidas la sustitución o la adición) para un material de partida, reactivo o producto intermedio   |  | NO |  | NO |  |
|                         |  |                     |  |                                   |  |   |  | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS |  | I. Sustancia activa  |   | b) Control de la sustancia activa   |  | 3 |  | II |  | a) Sustitución de un estándar o preparado de referencia internos no cubiertos por un protocolo de cualificación aprobado (1)   |  | NO |  | NO |  |
|                         |  |                     |  |                                   |  |   |  | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS |  | I. Sustancia activa  |   | b) Control de la sustancia activa   |  | 3 |  | IB |  | b) Sustitución de un estándar o preparado de referencia interno no cubierto por un protocolo de cualificación aprobado, cuando se disponga de resultados de ensayos de comparabilidad en los que se hayan utilizado el estándar o preparado de referencia actual y propuesto |  | NO |  | NO |  |
|                         |  |                     |  |                                   |  |   |  | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS |  | I. Sustancia activa  |   | b) Control de la sustancia activa   |  | 3 |  | II |  | c) Introducción de un protocolo de cualificación para el preparado o sustitución de un estándar o preparado de referencia internos(2)  |  | NO |  | NO |  |
|                         |  |                     |  |                                   |  |   |  | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS |  | I. Sustancia activa  |   | b) Control de la sustancia activa   |  | 3 |  | II |  | d) Cambio sustancial en el protocolo de cualificación para el preparado o sustitución de un estándar o preparado de referencia internos que podría tener repercusiones significativas en la calidad, la seguridad o la eficacia del principio activo                         |  | NO |  | NO |  |
|                         |  |                     |  |                                   |  |   |  | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS |  | I. Sustancia activa  |   | b) Control de la sustancia activa   |  | 3 |  | IB |  | e) Otro cambio en el protocolo de cualificación para el preparado o sustitución de un estándar o preparado de referencia internos  |  | NO |  | NO |  |
| B. CAMBIOS CUALITATIVOS |  | I. Sustancia activa |  | c) Sistema de cierre del envase   |  | 1 |  | IA                      |  | a)   |   | Composición cualitativa o cuantitativa  |  |   |  |    |  | a) Cambio del acondicionamiento primario del principio activo no líquido   |  | NO |  | NO |  |
|                         |  |                     |  |                                   |  |   |  | II                      |  | b)   |   | Composición cualitativa o cuantitativa para sustancias activas biológicas o inmunológicas estériles no congeladas |  |   |  |    |  | b) Cambio del acondicionamiento primario del principio activo líquido estéril  |  | NO |  | NO |  |
|                         |  |                     |  |                                   |  |   |  |                         |  |  |   |   |  |   |  |    |  |  |  | NO |  | NO |  |







|                                |                     |                      |   |                  |  |    |   |  |  |  |  |
|--------------------------------|---------------------|----------------------|---|------------------|--|----|---|--|--|--|--|
| <b>B. CAMBIOS CUALITATIVOS</b> | 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 <sub>IN</sub> | B.I.e.3. Supresión de un protocolo de gestión de cambios aprobado para la sustancia activa   |    |   |  |  |  |  |
|                                |                     |                      | 4 | II               | B.I.e.4 Cambios en un protocolo de gestión de cambios aprobado   | a) | Cambios de importancia mayor en un protocolo de gestión de cambios aprobado   |  |  |  |  |
|                                |                     |                      |   | II               |  | b) | Cambios de importancia menor en un protocolo de gestión de cambios aprobado que no modifican la estrategia definida en el protocolo                   |  |  |  |  |
|                                |                     |                      | 5 | IA <sub>in</sub> | B.I.e.5 Aplicación de los cambios previstos en un protocolo de gestión de cambios aprobado   | a) | La aplicación del cambio no requiere datos de apoyo adicionales   |  |  |  |  |
|                                |                     |                      |   | IB               |  | b) | La aplicación del cambio requiere datos de apoyo adicionales  |  |  |  |  |
|                                |                     |                      |   | IB               |  | c) | Aplicación de un cambio para un medicamento biológico o inmunológico  |  |  |  |  |

**Q. CAMBIOS CUALITATIVOS**

I. Sustancia activa

e) Instrumentos reguladores adicionales

|                     |   |       |                  |                  |   |   |   |    |    |    |
|---------------------|---|-------|------------------|------------------|---|---|---|----|----|----|
| I. Sustancia activa | e) Instrumentos reguladores adicionales | NUEVA | 1                | II               | Q.I.e.1 Introducción de un nuevo espacio de diseño (rango operable de diseño del método [MODR]) o extensión de un espacio de diseño aprobado para el principio activo | a   | Nuevo espacio de diseño para una o varias operaciones unitarias del proceso de fabricación del principio activo, incluidos los controles o procedimientos analíticos durante el proceso resultantes |    | NO | NO |
|                     |   |       |                  | IB               |   | b   | Nuevo espacio de diseño para un procedimiento analítico para un material de partida, un reactivo o un producto intermedio o para el principio activo  |    | NO | NO |
|                     |   |       |                  | IB               |   | c   | Cambios o extensión de un espacio de diseño aprobado para el principio activo o para un procedimiento analítico para un material de partida, un reactivo o un producto intermedio                   |    | NO | NO |
|                     |   |       | 2                | II               | Q.I.e.2 Introducción de un protocolo de gestión de cambios para el principio activo posterior a la autorización   |   |   |    | SI | NO |
|                     |   |       | 3                | IA               | Q.I.e.3 Supresión de un protocolo de gestión de cambios para el principio activo posterior a la autorización  |   |   |    | NO | NO |
|                     |   |       | 4                | II               | Q.I.e.4 Cambios en un protocolo de gestión de cambios para el principio activo posterior a la autorización  | a   | Cambios de importancia mayor en un protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización  |    | NO | NO |
|                     |   |       |                  | IB               |   | b   | Cambios de importancia menor en un protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización que no modifican la estrategia definida en el protocolo  |    | NO | NO |
|                     |   |       | 5                | IA               | Q.I.e.5 Aplicación de los cambios previstos en un protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización   | a   | Aplicación de los cambios previstos en un protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización a través de una notificación de tipo IA   |    | NO | NO |
|                     |   |       | IA <sub>in</sub> | b                |   | Aplicación de los cambios previstos en un protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización a través de una notificación de tipo IAIN |   | NO | NO |    |
|                     |   |       | IB               | c                |   | Aplicación de los cambios previstos en un protocolo de gestión de cambios posterior a la autorización a través de una notificación de tipo IAIN |   | NO | NO |    |
|                     |   |       | 6                | II               | Q.I.e.6 Introducción de un documento de gestión del ciclo de vida del producto relativo al principio activo   |   |   |    | NO | NO |
|                     |   |       | 7                | II               | Q.I.e.7 Cambios relacionados con el principio activo en consonancia con un documento aprobado de gestión del ciclo de vida del producto                               | a   | Cambio de importancia mayor del principio activo en consonancia con un documento de gestión del ciclo de vida del producto aprobado   |    | NO | NO |
|                     |   |       |                  | IA               |   | b   | Cambio de importancia mayor del principio activo en consonancia con un documento de gestión del ciclo de vida del producto aprobado   |    | NO | NO |
|                     |   |       |                  | IA <sub>in</sub> |   | c   | Cambio de importancia menor del principio activo en consonancia con un documento de gestión del ciclo de vida del producto aprobado   |    | NO | NO |

| B. CAMBIOS CUALITATIVOS |                        | II. Producto terminado       |   | a) Descripción y composición |  | 1  |  | IAIN  |  | 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    |    | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS |                     | I. Sustancia activa                     |       | e) Instrumentos reguladores adicionales |                 | NUEVA   |    | 7   |    | IB |                         | Q.I.e.7 Cambios relacionados con el principio activo en consonancia con un documento aprobado de gestión del ciclo de vida del producto |   | d     |   | Cambio de importancia menor del principio activo en consonancia con un documento de gestión del ciclo de vida del producto aprobado |  | NO                                      |   | NO |    |  |    |   |    |    |
|-------------------------|------------------------|------------------------------|---|------------------------------|--|--|--|---|--|--|------------------------|------------------------------|---|---|---|---------------------|--|-------|----|-------------------------|---------------------|---|-------|---|-----------------|---|----|---|----|----|-------------------------|---|---|-------|---|---|--|---|---|----|----|--|----|---|----|----|
|                         |                        |                              |   |                              |  |  |  |   |  |  |                        |                              |   |   |   |                     |  |       |    |                         |                     |   |       |   |                 | NUEVA   |    |   |    |    |                         |   |   |       |   |   |  |   |   |    |    | NO   |    |   |    |    |
| B. CAMBIOS CUALITATIVOS |                        | II. Producto terminado       |   | a) Descripción y composición |  | 2  |  | IAIN  |  | 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    |    | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS |                     | I. Sustancia activa                     |       | e) Instrumentos reguladores adicionales |                 | NUEVA   |    | 8   |    | II |                         | Q.I.e.8 Cambios en un documento aprobado de gestión del ciclo de vida del producto relativo a principio activo                          |   | a     |   | Cambios de importancia mayor en un documento de gestión del ciclo de vida del producto aprobado                                     |  | NO                                      |   | NO |    |  |    |   |    |    |
|                         |                        |                              |   |                              |  |  |  | IB  |  |  |                        |                              |   |   |   |                     |  |       |    |                         |                     |   |       |   |                 | NO  |    |   |    |    |                         |   |   |       |   |   |  |   |   |    |    |  |    |   |    |    |
| B. CAMBIOS CUALITATIVOS |                        | II. Producto terminado       |   | a) Descripción y composición |  | 2  |  | IAIN  |  | 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    |    | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS |                     | I. Sustancia activa                     |       | e) Instrumentos reguladores adicionales |                 | NUEVA   |    | 8   |    | IB |                         | Q.I.e.8 Cambios en un documento aprobado de gestión del ciclo de vida del producto relativo a principio activo                          |   | b     |   | Cambios de importancia menor en un documento de gestión del ciclo de vida del producto aprobado                                     |  | NO                                      |   | NO |    |  |    |   |    |    |
|                         |                        |                              |   |                              |  |  |  | IB  |  |  |                        |                              |   |   |   |                     |  |       |    |                         |                     |   |       |   |                 | NO  |    |   |    |    |                         |   |   |       |   |   |  |   |   |    |    |  |    |   |    |    |
| B. CAMBIOS CUALITATIVOS | II. Producto terminado | a) Descripción y composición | 1 | IAIN                         | 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   | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS  | II. Producto terminado | a) Descripción y composición | 1 | IAin  | Q.II.a.1 Cambio o adición de las marcas de impresión, relieve o huecograbado u otras marcas, incluyendo la sustitución o adición de las tintas utilizadas para marcar el producto | a)                  | Cambios de las marcas de impresión, relieve o hueco grabado y otras marcas |       | SI | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS | I. Sustancia activa | e) Instrumentos reguladores adicionales | NUEVA | 7                                       | IB              | Q.I.e.7 Cambios relacionados con el principio activo en consonancia con un documento aprobado de gestión del ciclo de vida del producto | d  | Cambio de importancia menor del principio activo en consonancia con un documento de gestión del ciclo de vida del producto aprobado | NO | NO |                         |   |   |       |   |   |  |   |   |    |    |  |    |   |    |    |
|                         |                        |                              |   | 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                  |  |       | IB |                         |                     |   |       |   |                 |   |    |   |    |    | a)                      | Cambios de importancia mayor en un documento de gestión del ciclo de vida del producto aprobado   | NO                                      | NO    |   |   |  |   |   |    |    |  |    |   |    |    |
|                         |                        |                              |   | 2                            | IAIN   | 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  | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS   | I. Sustancia activa | e) Instrumentos reguladores adicionales                                    | NUEVA | 8  |                         |                     |   |       |   | IAin            | Q.II.a.2 Cambio de la conformación o dimensiones de la forma farmacéutica   | a) | Comprimidos, cápsulas, supositorios y óvulos vaginales de liberación inmediata  |    | SI | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS | I. Sustancia activa   | e) Instrumentos reguladores adicionales | NUEVA | 8 | IB  | Q.I.e.8 Cambios en un documento aprobado de gestión del ciclo de vida del producto relativo a principio activo | a                                       | Cambios de importancia mayor en un documento de gestión del ciclo de vida del producto aprobado | NO | NO |  |    |   |    |    |
|                         |                        |                              |   |                              | 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 |   |    | IB |                         |   |   |       |   | b)  |  |   |   |    |    | Cambios de importancia menor en un documento de gestión del ciclo de vida del producto aprobado                | NO | NO  |    |    |
|                         |                        |                              |   | 2                            | IB   | B.II.a.2. Cambio de la conformación o dimensiones de la forma farmacéutica | 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  | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS   | I. Sustancia activa | e) Instrumentos reguladores adicionales                                    | NUEVA | 8  |                         |                     |   |       |   | II              | Q.II.a.2 Cambio de la conformación o dimensiones de la forma farmacéutica   | c) | Adición de un nuevo equipo reactivo para un preparado radiofarmacéutico con otro volumen de llenado                                 |    | SI |                         |   |   |       |   | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS   | I. Sustancia activa  | e) Instrumentos reguladores adicionales | NUEVA   | 8  | IB | Q.I.e.8 Cambios en un documento aprobado de gestión del ciclo de vida del producto relativo a principio activo | b  | Cambios de importancia menor en un documento de gestión del ciclo de vida del producto aprobado | NO | NO |

| B. CAMBIOS CUALITATIVOS |   | II. Producto terminado  |   | a) Descripción y composición  |       | 3     |    | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS  |  | II. Producto terminado  |   | a) Descripción y composición |    | 3  |  |
|-------------------------|---|---|---|---|-------|-------|----|--|--|---|---|------------------------------|----|----|--|
| II                      | 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    | 3  | IAin   | Q.II.a.3.a Cambio en la composición (excipientes) del producto acabado (a)<br><b>Cambio de los componentes del sistema de aromatizantes y colorantes</b>                         | 1   | Adición, supresión o sustitución  | 2.6.1.E                      | SI | NO |  |
|                         |   |   | a.2)  | Aumento o reducción   | 2.6.1 | SI    |    |  |  | 2   | Aumento o reducción   | 2.6.1.E                      | SI | NO |  |
|                         |   |   | 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    |    |  |  |   |   |                              |    |    |  |
|                         | 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    | 3  | IA   | Q.II.a.3.b Cambio en la composición (excipientes) del producto acabado (b)<br><b>Otros excipientes</b>   | 1   | Cualquier ajuste de importancia menor de la composición cuantitativa de los excipientes del producto acabado  | 2.6.1.E                      | SI | NO |  |
|                         |   |   | 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    |    |  |  | 2   | Cambios cualitativos o cuantitativos de uno o más excipientes que puedan tener efectos importantes para la seguridad, calidad o eficacia del producto acabado (por ejemplo, excipientes biológicos o un excipiente nuevo que incluya el uso de materiales de origen humano o animal para los que se requiera una evaluación de los datos de seguridad vírica o del riesgo de EET) | 2.6.1.E                      | SI | NO |  |
|                         |   |   | b.3)  | Cambio relacionado con un producto biológico o inmunológico   | 2.6.1 | SI    |    |  |  | 2   | Cambios cualitativos o cuantitativos de uno o más excipientes que puedan tener efectos importantes para la seguridad, calidad o eficacia del producto acabado (por ejemplo, excipientes biológicos o un excipiente nuevo que incluya el uso de materiales de origen humano o animal para los que se requiera una evaluación de los datos de seguridad vírica o del riesgo de EET) | 2.6.1.E                      | SI | NO |  |
|                         |   |   | 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    |    |  |  | 2   | Cambios cualitativos o cuantitativos de uno o más excipientes que puedan tener efectos importantes para la seguridad, calidad o eficacia del producto acabado (por ejemplo, excipientes biológicos o un excipiente nuevo que incluya el uso de materiales de origen humano o animal para los que se requiera una evaluación de los datos de seguridad vírica o del riesgo de EET) | 2.6.1.E                      | SI | NO |  |
|                         |   |   | b.5)  | Cambios que se basen en un estudio de bioequivalencia   | 2.6.1 | SI    |    |  |  | 3   | Cambios que se basen en un estudio de bioequivalencia   | 2.6.1.E                      | SI | NO |  |
|                         |   |   | 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    |    |  |  | 4   | Sustitución del o los excipientes por uno o varios excipientes comparables con las mismas características funcionales   | 2.6.1.E                      | SI | NO |  |
|                         | 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   |       | 4     | IA | Q.II.a.4 Cambio del peso del recubrimiento de las presentaciones orales o cambio del peso de la cubierta de las cápsulas | a  | Formas farmacéuticas sólidas de administración oral   | 2.6.1.E   | NO                           | NO |    |  |
| b)                      |   | Formas farmacéuticas gastroresistentes modificadas o de liberación prolongada cuyo recubrimiento es un factor crítico para el mecanismo de liberación | 2.6.1   |   | c     |       |    |  | Formas farmacéuticas gastroresistentes modificadas o de liberación prolongada cuyo recubrimiento o cubierta de las cápsulas es un factor crítico para el mecanismo de liberación | 2.6.1.E   | NO  | NO                           |    |    |  |
|                         |   |   |   |   |       | NUEVA |    |  | b  | Formas farmacéuticas gastroresistentes en las que el recubrimiento o la cubierta de las cápsulas es un factor crítico para el mecanismo de liberación | 2.6.1.E   | NO                           | NO |    |  |











**B. CAMBIOS CUALITATIVOS**

**II. Producto terminado**

**d) Control del producto terminado**

|   |      |   |    |  |  |  |  |
|---|------|---|----|--|--|--|--|
| 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  |  |  |  |
|   | 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   |   | e) | Cambio fuera del intervalo de los límites de especificación aprobados  |  |  |  |
|   | II   |   | f) | Supresión de un parámetro de especificación que pueda tener un efecto importante sobre la calidad del producto terminado en general  |  |  |  |
|   | IB   |   | g) | Adición o sustitución (excepto productos biológicos o inmunológicos) de un parámetro de especificación como resultado de un problema de seguridad o calidad  |  |  |  |
|   | IAin |   | h) | Actualización del expediente para cumplir con las disposiciones de una monografía general actualizada de la Farmacopea Europea para el producto terminado.   |  |  |  |
|   | IA   |   | i) | Farmacopea Europea 2.9.40 Se introduce la Uniformidad de dosificación para sustituir el método actualmente registrado, tanto Farmacopea Europea 2.9.5 (Uniformidad de masa) como Farmacopea Europea 2.9.6 (Uniformidad de contenido) |  |  |  |
| 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   |  |  |  |
|   | II   |   | c) | Sustitución de un método de prueba biológico, inmunológico o inmuoquímico o de un método que utilice un reactivo biológico   |  |  |  |
|   | IB   |   | d) | Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición)   |  |  |  |
|   | IA   |   | e) | Actualización del procedimiento de prueba para ajustarse a la monografía general actualizada en la Farmacopea Europea  |  |  |  |
|   | IA   |   | f) | Para reflejar el cumplimiento de la Farmacopea Europea y eliminar la referencia al método de prueba interno y al número del método de prueba obsoletos   |  |  |  |

**Q. CAMBIOS CUALITATIVOS**

**II. Producto terminado**

**d) Control del producto acabado**

|       |      |   |   |  |    |    |    |
|-------|------|---|---|--|----|----|----|
| 1     | IA   | Q.II.d.1 Cambio del atributo de especificación o los criterios de aceptación del producto acabado | a | Cambio dentro de los criterios de aceptación de las especificaciones   |    | NO | NO |
|       | IAin |   | b | Cambio dentro de los criterios de aceptación de la especificación para productos acabados sujetos al procedimiento de liberación de lotes por las autoridades oficiales de control   | NO | NO |    |
|       | IA   |   | c | Adición de un nuevo atributo de especificación con su correspondiente procedimiento analítico y criterios de aceptación  | NO | NO |    |
|       | IA   |   | d | Supresión de un atributo de especificación no significativo u obsoleto (por ejemplo, supresión de un olor y sabor o análisis cualitativo de un agente colorante o aromatizante)  | NO | NO |    |
|       | II   |   | e | Cambio fuera de los criterios de aceptación de la especificación del producto acabado  | NO | NO |    |
|       | II   |   | f | Supresión de un atributo de especificación que pueda tener un efecto importante sobre la calidad general del producto acabado  | NO | NO |    |
|       | IB   |   | j | Sustitución de un atributo de especificación con su correspondiente procedimiento analítico  | NO | NO |    |
|       | IAin |   | g | Actualización del expediente para cumplir con las disposiciones de una monografía general actualizada de la Farmacopea Europea (*)   | NO | NO |    |
|       | IA   |   | h | Farmacopea Europea 2.9.40 Se introduce la Uniformidad de dosificación para sustituir el método actualmente registrado, tanto Farmacopea Europea 2.9.5 (Uniformidad de masa) como Farmacopea Europea 2.9.6 (Uniformidad de contenido) | NO | NO |    |
|       | IB   |   | i | Cambio en los ensayos del atributo de especificación, de los rutinarios a la omisión de ensayos o los ensayos periódicos y viceversa   | NO | NO |    |
| NUEVA |      |   |   |  |    |    |    |
| 2     | IA   | Q.II.d.2 Cambio del procedimiento analítico para el producto acabado                              | a | Cambio de importancia menor de un procedimiento analítico aprobado   |    | NO | NO |
|       | IA   |   | b | Supresión de un procedimiento analítico si ya se ha autorizado un procedimiento alternativo  | NO | NO |    |
|       | II   |   | c | Introducción, sustitución o cambio sustancial de un procedimiento analítico biológico, inmunológico o inmuoquímico para un producto acabado  | NO | NO |    |
|       | IB   |   | d | Otros cambios de un procedimiento analítico para un producto acabado (incluidas la sustitución o la adición)   | NO | NO |    |
|       | IA   |   | e | Actualización del procedimiento analítico para ajustarse a la monografía general actualizada en la Farmacopea Europea  | NO | NO |    |
|       | IA   |   | f | Para reflejar el cumplimiento de la Farmacopea Europea y eliminar la referencia al procedimiento analítico obsoleto y al número de procedimiento analítico   | NO | NO |    |

| B. CAMBIOS CUALITATIVOS |  | II. Producto terminado   |  | d) Control del producto terminado   |  | 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  |  |   |  |    |  |   |  |         |  | NO |  | NO |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-------------------------|--|--|--|---|--|---|--|---|--|--|--|---|--|----|--|---|--|---------|--|----|--|----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| B. CAMBIOS CUALITATIVOS |  | II. Producto terminado   |  | e) Sistema de cierre del envase   |  | 1 |  | IA  |  | 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: Medicamentos estériles y biológicos o inmunológicos   |  | 2.2.3   |  |    |  |   |  |         |  |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                         |  |  |  |   |  |   |  | II  |  | a.4) Composición cualitativa y cuantitativa: El cambio se refiere a un acondicionamiento de menor protección, en el que se han introducido cambios de las condiciones de almacenamiento o reducción del período de validez |  | 2.2.3   |  |    |  |   |  |         |  |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                         |  |  |  |   |  |   |  | IB  |  | b.1) Cambio en el tipo de envase o adición de un nuevo envase: Formas farmacéuticas sólidas, semisólidas y líquidas no estériles   |  | 2.2.3   |  |    |  |   |  |         |  |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                         |  |  |  |   |  |   |  | II  |  | b.2) Cambio en el tipo de envase o adición de un nuevo envase: Medicamentos estériles y biológicos o inmunológicos   |  | 2.2.3   |  |    |  |   |  |         |  |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                         |  |  |  |   |  |   |  |   |  | b.3) Cambio en el tipo de envase o adición de un nuevo envase. Supresión de un envase de acondicionamiento primario que no implique la supresión total de una dosificación o forma farmacéutica                            |  | 2.2.4   |  |    |  |   |  |         |  |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                         |  |  |  |   |  |   |  | IA  |  | 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   |  | 2.2.3   |  |    |  |   |  |         |  |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                         |  |  |  |   |  |   |  | 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                  |  |   |  |   |  |   |  |  |  |   |  |    |  |   |  |         |  |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Q. CAMBIOS CUALITATIVOS |  | II. Producto terminado   |  | e) Sistema de cierre del recipiente   |  | 1 |  | IA  |  | Q.II.e.1 Cambio del acondicionamiento primario del producto acabado  |  | a) Cambio en la composición cualitativa y cuantitativa de un recipiente aprobado.   |  | 1  |  | Formas farmacéuticas sólidas  |  | 2.2.3.T |  | SI |  | SI |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                         |  |  |  |   |  |   |  | IB  |  | Q.II.e.1 Cambio del acondicionamiento primario del producto acabado  |  | b) Cambio en el tipo de recipiente o adición de un nuevo recipiente   |  | 2  |  | Formas farmacéuticas semisólidas y líquidas no estériles  |  | 2.2.3.T |  | SI |  | SI |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                         |  |  |  |   |  |   |  | II  |  | Q.II.e.1 Cambio del acondicionamiento primario del producto acabado  |  | c) Supresión de un recipiente de acondicionamiento primario que no implique la supresión total de una dosificación o forma farmacéutica   |  | 3  |  | Productos acabados líquidos estériles   |  | 2.2.3.T |  | SI |  | SI |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                         |  |  |  |   |  |   |  | II  |  | Q.II.e.1 Cambio del acondicionamiento primario del producto acabado  |  | El cambio deberá referirse a un acondicionamiento de menor protección, en el que se han introducido cambios en las condiciones de almacenamiento o una reducción del período de validez |  | 4  |  | El cambio deberá referirse a un acondicionamiento de menor protección, en el que se han introducido cambios en las condiciones de almacenamiento o una reducción del período de validez |  | 2.2.3.T |  | SI |  | SI |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                         |  |  |  |   |  |   |  | IB  |  | Q.II.e.1 Cambio del acondicionamiento primario del producto acabado  |  | Formas farmacéuticas sólidas, semisólidas y líquidas no estériles   |  | 1  |  | Formas farmacéuticas sólidas, semisólidas y líquidas no estériles   |  | 2.2.3.M |  | SI |  | SI |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                         |  |  |  |   |  |   |  | II  |  | Q.II.e.1 Cambio del acondicionamiento primario del producto acabado  |  | Productos acabados estériles  |  | 2  |  | Productos acabados estériles  |  | 2.2.3.M |  | SI |  | SI |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                         |  |  |  |   |  |   |  | IA  |  | Q.II.e.1 Cambio del acondicionamiento primario del producto acabado  |  | Formas farmacéuticas sólidas, semisólidas y líquidas no estériles   |  |    |  | Formas farmacéuticas sólidas, semisólidas y líquidas no estériles   |  | 2.2.3.M |  | SI |  | SI |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                         |  |  |  |   |  |   |  | IA  |  | Q.II.e.4 Cambio del atributo de especificación o los criterios de aceptación del acondicionamiento primario del producto acabado   |  | Cambio de los criterios de aceptación de la especificación  |  | a  |  | Cambio de los criterios de aceptación de la especificación  |  | 2.2.3.T |  | NO |  | NO |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                         |  |  |  |   |  |   |  | IA  |  | Q.II.e.4 Cambio del atributo de especificación o los criterios de aceptación del acondicionamiento primario del producto acabado   |  | Adición de un atributo de especificación con su correspondiente procedimiento analítico   |  | b  |  | Adición de un atributo de especificación con su correspondiente procedimiento analítico   |  | 2.2.3.M |  | NO |  | NO |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                         |  |  |  |   |  |   |  | IA  |  | Q.II.e.4 Cambio del atributo de especificación o los criterios de aceptación del acondicionamiento primario del producto acabado   |  | Supresión de un atributo de especificación no significativo u obsoleto  |  | c  |  | Supresión de un atributo de especificación no significativo u obsoleto  |  |         |  | NO |  | NO |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IB                      |  | Q.II.e.4 Cambio del atributo de especificación o los criterios de aceptación del acondicionamiento primario del producto acabado |  | Sustitución de un atributo de especificación con su correspondiente procedimiento analítico |  | d |  | Sustitución de un atributo de especificación con su correspondiente procedimiento analítico |  | 2.2.3.M  |  | NO  |  | NO |  |   |  |         |  |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

| B. CAMBIOS CUALITATIVOS |    | II. Producto terminado   |   | e) Sistema de cierre del envase  |  | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS       |    | II. Producto terminado |   | e) Sistema de cierre del recipiente |   |   |   |   |                              |    |    |    |
|-------------------------|----|--|---|--|--|-------------------------------|----|------------------------|---|-------------------------------------|---|---|---|---|------------------------------|----|----|----|
| 3                       | IA | B.II.e.3. Cambio del procedimiento de prueba para el acondicionamiento primario del producto terminado | a)  | Cambios de importancia menor de un procedimiento de prueba aprobado  |  |                               |    |                        |   | 5                                   | IA  | Q.II.e.5 Cambio del procedimiento analítico para el acondicionamiento primario del producto acabado   | a   | Cambio de importancia menor de un procedimiento analítico aprobado          |                              |    | NO | NO |
|                         | IA |  | b)  | Otros cambios de un procedimiento de prueba (incluyendo sustitución o adición)   |  |                               |    |                        |   | IA                                  | b   |   | Otros cambios de un procedimiento analítico (incluidas la sustitución o la adición)                                   |   |                              | NO | NO |    |
|                         | IA |  | c)  | Supresión de un procedimiento de prueba si ya se ha autorizado un procedimiento de prueba alternativo  |  |                               |    |                        |   | IA                                  | c   |   | Supresión de un procedimiento analítico si ya se ha autorizado un procedimiento analítico alternativo                 |   |                              | NO | NO |    |
|                         | 4  | IA   | B.II.e.4. Cambio de la forma o dimensiones del envase o cierre (acondicionamiento primario)   | a)   | Medicamentos no estériles  | 2.2.3.                        |    |                        |   | 2                                   | IA  | Q.II.e.2 Cambio de la forma o dimensiones del recipiente o cierre (acondicionamiento primario) de un producto acabado   | a   | Productos acabados no estériles   |                              |    | NO | SI |
|                         |    | II   |   | 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   |   | c)   | Medicamentos estériles   | 2.2.3.                        |    |                        |   |                                     |   | IB  | Q.II.e.2 Cambio de la forma o dimensiones del recipiente o cierre (acondicionamiento primario) de un producto acabado | b   | Productos acabados estériles |    |    | NO |
|                         | 5  | IA <sub>IN</sub>   |   | 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                     | 6 | NUEVA                               | IA <sub>in</sub>  | Q.II.e.6. Cambio del tamaño del envase del producto acabado<br><u>(a)</u><br><u>Introducción de un nuevo tamaño de envase o cambio en el número de unidades (comprimidos, ampollas, etc.) del envase</u>                              | 1   | Cambio dentro de los límites de los tamaños de envase aprobados actualmente | 2.2.3                        | SI | SI |    |
|                         |    | 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                     |   |                                     | IB  | 2   | Cambio fuera de los límites de los tamaños de envase aprobados actualmente  | 2.2.3   | SI                           | SI |    |    |
|                         |    | IA   | b)  | Supresión de tamaños de envases  | 2.2.3 (Tr. Adm.)   | SI                            | SI | IA                     |   |                                     | Q.II.e.6. Cambio del tamaño del envase del producto acabado<br><u>(b)</u><br><u>Supresión de tamaños de envases</u>   | 2.2.3   | SI  | SI  |                              |    |    |    |
|                         |    | II   | c)  | Cambio del peso o volumen de llenado de medicamentos estériles de administración parenteral para múltiples dosis (o de dosis única para uso parcial) medicamentos biológicos o inmunológicos de administración parenteral para múltiples dosis | 2.2.3. (Tram. administrativo)  | SI                            | SI | II                     |   |                                     | Q.II.e.6. Cambio del tamaño del envase del producto acabado<br><u>(c)</u><br><u>Cambio del peso o volumen de llenado de productos acabados estériles de administración parenteral para múltiples dosis (o dosis única para uso parcial)</u> | 2.2.3   | SI  | SI  |                              |    |    |    |
|                         |    | 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 | IB                     |   |                                     | Q.II.e.6. Cambio del tamaño del envase del producto acabado<br><u>(d)</u><br><u>Cambio del peso o volumen de llenado de medicamentos de administración no parenteral para múltiples dosis (o de dosis única para uso parcial)</u>           | 2.2.3   | SI  | SI  |                              |    |    |    |
|                         | 6  | IA <sub>IN</sub>   | 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 |                        | 3 |                                     | IA <sub>in</sub>  | Q.II.e.3 Cambio de cualquier parte del material del acondicionamiento (primario) que no entre en contacto con la fórmula del producto acabado (como color de los tapones a presión o códigos de color de las anillas de las ampollas) | a   | Cambio que afecte a la información sobre el producto                        | 2.2.3                        | SI | SI |    |
| IA                      |    | b)   |   | Cambio que no 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   | NO                           | SI |    |    |

| <b>B. CAMBIOS CUALITATIVOS</b>             |    | <b>II. Producto terminado</b>  |   | <b>e) Sistema de cierre del envase</b> |    |   |  |  |  |  |  |  |    |    |  |
|--|----|--|---|--|----|---|--|--|--|--|--|--|----|----|--|
| 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   |  |  |  |  |  |  |    |    |  |
|  | IA | B.II.e.7. Cambio del proveedor de los componentes o dispositivos del acondicionamiento (si se menciona en el expediente) |   | b)                                     |    | Sustitución o adición de un proveedor   |  |  |  |  |  |  |    |    |  |
|  | II |  |   | c)                                     |    | Cualquier cambio de los proveedores de separadores para inhaladores dosificadores |  |  |  |  |  |  |    |    |  |
| <b>Q. CAMBIOS CUALITATIVOS</b>             |    |  |   |  |    |   |  |  |  |  |  |  |    |    |  |
| <b>II. Producto terminado</b>              |    |  |   |  |    |   |  |  |  |  |  |  |    |    |  |
| <b>e) Sistema de cierre del recipiente</b> |    |  |   |  |    |   |  |  |  |  |  |  |    |    |  |
| NUEVA                                      | 7  | IA   | Q.II.e.7 Cambio de fabricante, proceso de esterilización o proveedor de componentes del acondicionamiento (cuando se mencione en el expediente)                             |  | a) |   | Adición o sustitución de un fabricante o proveedor |  |  |  |  |  | NO | NO |  |
| NUEVA                                      | 8  | IA   | Q.II.e.8 Cambio de un componente secundario del acondicionamiento del producto acabado (incluidas la sustitución, adición o supresión), cuando se mencione en el expediente |  |    |   |  |  |  |  |  |  | NO | NO |  |







| B. CAMBIOS CUALITATIVOS |  | III.- CFE/EET/MONOGRAFIAS |  | 1 |  |  |  |    |   |   |   |       |    |    |  |  |  |
|-------------------------|--|---------------------------|--|---|--|--|--|----|---|---|---|-------|----|----|--|--|--|
| IA                      |  | a.4)                      | Certificado de conformidad con la Farmacopea Europea para la monografía de Farmacopea Europea correspondiente Supresión de certificados (en caso de que existan múltiples certificados por material)   |   |  |  |  | IA |   | 3 | Supresión del certificado o certificados de conformidad (CFE)   | 2.5.3 | NO | NO |  |  |  |
| IB                      |  | a.5)                      | Certificado de conformidad con la Farmacopea Europea para la monografía de Farmacopea Europea correspondiente Nuevo certificado para una sustancia activa no estéril que se pretenda utilizar en un medicamento estéril cuando se utilice agua en las últimas fases de la síntesis y no se indique que el material esté libre de endotoxinas |   |  |  |  | IB | 1 | 4 | Nuevo certificado de conformidad (CFE) para un principio activo no estéril que se pretenda utilizar en un producto acabado estéril cuando se utilice agua en las últimas fases de la síntesis y no se indique que el material está libre de endotoxinas | 2.5.3 | NO | NO |  |  |  |
|                         |  |                           |  |   |  |  |  | IB |   | 5 | Certificado de conformidad (CFE) nuevo o actualizado para un principio activo a base de plantas   | 2.5.3 | NO | NO |  |  |  |

Q. CAMBIOS CUALITATIVOS

III. CFE/EET/MONOGRAFIAS

| B. CAMBIOS CUALITATIVOS |                  | III.- CFE/EET/MONOGRAFIAS  |   |  |  |  |  |                  |    |   |   |  |  |  |    |    |    |  |  |
|-------------------------|------------------|--|---|--|--|--|--|------------------|----|---|---|--|--|--|----|----|----|--|--|
| 1                       | IA <sub>IN</sub> | b.1)   | Certificado de conformidad EET de la Farmacopea Europea para una sustancia activa, material de partida, reactivo, producto intermedio o excipiente <u>Nuevo certificado para una sustancia activa de un nuevo fabricante o uno ya aprobado</u>  | 2.6.2  |  |  |  |                  |    | IA <sub>IN</sub>  | 1   | Nuevo certificado de EET para un principio activo (incluidas la sustitución o adición) |  |  |    | NO | NO |  |  |
|                         | IA               | b.2)   | Certificado de conformidad EET de la Farmacopea Europea para una sustancia activa, material de partida, reactivo, producto intermedio o excipiente <u>Nuevo certificado para un material de partida, reactivo, producto intermedio o excipiente de un nuevo fabricante o uno ya aprobado</u>  | 2.6.2  |  |  |  |                  | IA | 2   | Nuevo certificado de EET para un material de partida, reactivo, producto intermedio o excipiente (incluidas la sustitución o adición) |  |  |  | NO | NO |    |  |  |
|                         | IA               | B.III.1. Presentación de un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea nuevo o actualizado: <b>Para un sustancia activa Para un material de partida, reactivo o producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación de la sustancia activa Para un excipiente</b> | b.3)  | Certificado de conformidad EET de la Farmacopea Europea para una sustancia activa, material de partida, reactivo, producto intermedio o excipiente <u>Certificado actualizado de un fabricante ya aprobado</u> |  |  |  |                  | IA | 3   | Actualización de un certificado de EET aprobado   |  |  |  | NO | NO |    |  |  |
|                         | IA               | b.4)   | Certificado de conformidad EET de la Farmacopea Europea para una sustancia activa, material de partida, reactivo, producto intermedio o excipiente <u>Supresión de certificados (en caso de que existan múltiples certificados por material)</u>  |  |  |  |  | IA               | 4  | Supresión del o los certificados de EET   |   |  |  |  | NO | NO |    |  |  |
|                         | II               | b.5)   | Certificado de conformidad EET de la Farmacopea Europea para una sustancia activa, material de partida, reactivo, producto intermedio o excipiente <u>Certificado nuevo o actualizado de un fabricante nuevo o ya aprobado que utilice material de origen humano o animal que exija la realización de una evaluación de riesgos con respecto a la contaminación potencial con agentes adventicios</u> |  |  |  |  | II               | 5  | Certificado de EET nuevo o actualizado que utilice material de origen humano o animal que exija la realización de una evaluación de riesgos con respecto a la posible contaminación con agentes adventicios |   |  |  |  | NO | NO |    |  |  |
| 2                       | IA <sub>IN</sub> | a.1)   | Cambio de la especificación o especificaciones de una sustancia no conforme con la Farmacopea Europea para ajustarse a esta o a la Farmacopea Nacional de un Estado miembro . SUSTANCIA ACTIVA  | 2.6.1.   |  |  |  | IA <sub>IN</sub> | 1  | Principio activo  |   |  |  |  | NO | NO |    |  |  |
|                         | IA               | a.2)   | Cambio de la especificación o especificaciones de una sustancia no conforme con la Farmacopea Europea para ajustarse a esta o a la Farmacopea Nacional de un Estado miembro EXCIPIENTE O MATERIAL DE PARTIDA DE UNA SUSTANCIA ACTIVA  | 2.6.1.   |  |  |  | IA               | 2  | Excipiente, material de partida del principio activo, reactivo, producto intermedio o material de acondicionamiento primario  |   |  |  |  | NO | NO |    |  |  |

Q. CAMBIOS CUALITATIVOS

III. CFE/EET/MONOGRAFIAS

Q.III.1.b Presentación de un certificado nuevo o actualizado de conformidad con la Farmacopea Europea o supresión de un certificado de conformidad con la Farmacopea Europea — para un principio activo — para un material de partida, un reactivo o un producto intermedio utilizado en el proceso de fabricación del principio activo — para un excipiente  
(b)  
Certificado de conformidad EET de la Farmacopea Europea para un principio activo, un material de partida, un reactivo, un producto intermedio o un excipiente

Q.III.2.a Cambio para cumplir con la Farmacopea Europea o con una farmacopea nacional de un Estado miembro para principios activos, reactivos, productos intermedios, excipientes, materiales de acondicionamiento primario y materiales de partida del principio activo (\*)  
(a)  
Cambio de la especificación o especificaciones de una sustancia no conforme con la Farmacopea Europea para ajustarse a esta o a la farmacopea nacional de un Estado miembro







| B. CAMBIOS CUALITATIVOS   |   |    |  | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS |  |  |  |  |  |    |   |  |  |    |    |    |
|---|---|----|--|-------------------------|--|--|--|--|--|----|---|--|--|----|----|----|
| V.- CAMBIOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN RESULTANTES DE OTROS PROCEDIMIENTOS REGLAMENTARIOS B |   |    |  | IV Productos sanitarios |  |  |  |  |  |    |   |  |  |    |    |    |
| a) APP/APAV (ARCHIVO PRINCIPAL DE PLASMA / ARCHIVO PRINCIPAL DE ANTIGENOS DE VACUNA)                    |   |    |  | a) APP/APAV             |  |  |  |  |  |    |   |  |  |    |    |    |
| 1   |   |    |  | 1                       |  |  |  |  |  |    |   |  |  |    |    |    |
| II  | 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                   |  |  |  | II   | Q.IV.3.b Cambios en las dimensiones, los atributos de especificación o los criterios de aceptación o los procedimientos analíticos para un producto sanitario integral (una parte de este) <b>(b) Cambio en la especificación de un producto sanitario (una parte de este) que no forma parte de las especificaciones del producto final</b> | 4  | Cambio fuera de los criterios de aceptación de una especificación o supresión de un atributo de especificación que repercute de manera significativa en la calidad, la seguridad, el funcionamiento o la facilidad de uso del dispositivo |  |  | NO | NO |    |
| 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                   |  |  |  |  |  | IA | 1   | Adición, sustitución u otro cambio en un procedimiento analítico aprobado  |  |    | NO | NO |
| 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 | 2   | Supresión de un procedimiento analítico si ya se ha autorizado un procedimiento analítico alternativo  |  |    | NO | NO |
| IAIN  |   | 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.                  |  |  |  |  |  |    |   |  |  |    |    | NO |
| V Cambios de la autorización de comercialización resultantes de otros procedimientos reglamentarios     |   |    |  | Q. CAMBIOS CUALITATIVOS |  |  |  | Q.IV.3.c Cambios en las dimensiones, los atributos de especificación o los criterios de aceptación o los procedimientos analíticos para un producto sanitario integral (una parte de este) <b>(c) Cambio en un procedimiento analítico, para el producto sanitario (una parte de este)</b> |  |    |   | Q.V.a.1 Inclusión de un archivo principal sobre plasma nuevo, actualizado o modificado en el expediente de la autorización de comercialización de un medicamento. (2.ª fase de un procedimiento APP) |  |    |    |    |
| a) APP/APAV   |   |    |  | a) APP/APAV             |  |  |  | 1  |  |    |   | a  |  |    |    |    |
|   |   |    |  |                         |  |  |  |  |  |    |   | b  |  |    |    |    |
|   |   |    |  |                         |  |  |  |  |  |    |   | c  |  |    |    |    |
|   |   |    |  |                         |  |  |  |  |  |    |   | d  |  |    |    |    |
|   |   |    |  |                         |  |  |  |  |  |    |   | 2.5.3  |  |    |    |    |
|   |   |    |  |                         |  |  |  |  |  |    |   | SI   |  |    |    |    |
|   |   |    |  |                         |  |  |  |  |  |    |   | NO   |  |    |    |    |





| C. CAMBIOS EN SEGURIDAD, EFICACIA Y FARMACOVIGILANCIA |    | I.- MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO Y MEDICAMENTOS VETERINARIOS   |    |  |      |  |    |    |    |      |  |  |  |     |    |    |
|---|----|--|----|--|------|--|----|----|----|------|--|--|--|-----|----|----|
| 3   | IB | C.1.3. 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 |    |    | IAIn | C.3 Cambio o cambios en el resumen de las características del producto, el etiquetado o el prospecto destinados a aplicar el resultado de un procedimiento relativo a los informes periódicos actualizados en materia de seguridad (PSUR) o los estudios de seguridad posteriores a la autorización (PASS), o el resultado de la evaluación realizada por la autoridad competente con arreglo al artículo 45 o 46 del Reglamento (CE) n.º1901/2006, o el resultado de una recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre señales, o a adaptarse a una recomendación conjunta de las autoridades competentes de la UE (por ejemplo, un resumen de las características básicas del producto, o tras la evaluación de una restricción urgente de seguridad, etc.) | a  | Aplicación de la redacción acordada  |     | SI | NO |
|   | II |  | b) | Aplicación del cambio o cambios que deben sustanciarse mediante nuevos datos complementarios presentados por el titular de la autorización de comercialización         |      |  | SI |    | II |      | c  | Aplicación del cambio o cambios que deben sustanciarse mediante nuevos datos complementarios presentados por el titular de la autorización de comercialización |  | SI  | NO |    |
|   |    |  |    |  |      |  |    |    |    | IB   |  | b  | Aplicación de la redacción acordada que requiere una evaluación adicional de importancia menor (por ejemplo, si las traducciones aún no se han acordado) |     | SI | NO |
| 4   | II | C.1.4. 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 |    | 4  | II   | C.4 Cambio o cambios en el resumen de las características del producto, del etiquetado o del prospecto debido a la existencia de nuevas informaciones clínicas o preclínicas o referidas a la calidad o la farmacovigilancia.  |  |  |     |    |    |
| 5   | IB | C.1.5. 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 | 5  | IB   | C.5 Cambio de la situación jurídica de un medicamento autorizado por el procedimiento centralizado   | a  | En el caso de los medicamentos genéricos, híbridos o biosimilares a raíz de un cambio aprobado de la situación jurídica del medicamento de referencia    | 2.3 | SI | SI |
|   | II |  |    | Todos los demás cambios de situación jurídica  | 1.4. |  | SI | SI | II |      |  | b  |  |     |    |    |
|   |    |  |    |  |      |  |    |    |    |      |  | Todos los demás cambios de situación jurídica  |  | 2.3 | SI | SI |

C. CAMBIOS DE SEGURIDAD, EFICACIA Y FARMACOVIGILANCIA

NUEVA

| 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<br><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 | 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   |       |  | SI | SI |
|   | IB   |  | b) | Supresión de una indicación terapéutica   | SI | SI |   | IB   |   | b | Supresión de una indicación terapéutica   |       |  | SI | SI |
| 7   | IB   | C.I.7. Supresión de:   | a) | Una forma farmacéutica  | SI | SI | 7 | IB   | C.I.7 Supresión de:   | a | una forma farmacéutica  | 2.2.3 |  | SI | SI |
|   | IB   |  | b) | Una dosificación  | SI | SI |   | IB   |   | b | una dosificación  | 2.2.3 |  | SI | SI |
| 8   | IAin | C.I.8. Introducción de un nuevo sistema de farmacovigilancia   | a  | Introducción de un resumen del sistema de farmacovigilancia, cambios en la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia (QQPV) (especificando la información de contacto) o cambios en la ubicación del archivo principal del sistema de farmacovigilancia   |    |    | 8 | IAin | C.I.8 Introducción de un resumen del sistema de farmacovigilancia para medicamentos de uso humano o cambios en este (*) | a | Introducción de un resumen del sistema de farmacovigilancia, cambios en la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia (QQPV) (especificando la información de contacto) o cambios en la ubicación del archivo principal del sistema de farmacovigilancia |       |  | NO | NO |
| 9   | IAin | C.I.9 Cambio o cambios de un sistema de farmacovigilancia existente descrito en la descripción detallada del sistema de farmacovigilancia (DDSF) | a  | Cambio de la persona cualificada encargada de la farmacovigilancia (QPPV) o de su información de contacto o del procedimiento de suplencia  |    |    |   |      |   |   |   |       |  |    |    |
|   | IAin |  | b  | Cambio o cambios de la base de datos de seguridad o de los principales acuerdos contractuales relacionados con el cumplimiento de las obligaciones en materia de farmacovigilancia o cambio del sitio que realiza actividades de farmacovigilancia  |    |    |   |      |   |   |   |       |  |    |    |
|   | IA   |  | c  | Otros cambios de la DDSF que no influyen en el funcionamiento del sistema de farmacovigilancia (por ejemplo, cambio del principal lugar de almacenamiento o archivo, cambios administrativos)   |    |    |   |      |   |   |   |       |  |    |    |
|   | IAin |  | d  | 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  |    |    |   |      |   |   |   |       |  |    |    |

C. CAMBIOS DE SEGURIDAD, EFICACIA Y FARMACOVIGILANCIA



|   |  |   |    |   |   |                              |    |    |  |  |  |  |
|---|--|---|----|---|---|------------------------------|----|----|--|--|--|--|
| C. CAMBIOS EN SEGURIDAD, EFICACIA Y FARMACOVIGILANCIA | II.- MEDICAMENTOS VETERINARIOS CAMBIOS ESPECIFICOS | 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 |   | 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 |  |  |  |  |

| D.- APP / APAV (ARCHIVO PRINCIPAL DE PLASMA / ARCHIVO PRINCIPAL DE ANTIGENOS DE VACUNA) |                  |  |    |  |  |  |  |    |    |    |
|---|------------------|--|----|--|--|--|--|----|----|----|
| 1   | IA <sub>IN</sub> | D.1. Cambio del nombre o dirección del titular del certificado del APAV  |    |  |  |  |  |    |    |    |
| 2   | IA <sub>IN</sub> | D.2. Cambio del nombre o dirección del titular del certificado del APP   |    |  |  |  |  |    |    |    |
| 3   | IA <sub>IN</sub> | D.3. Cambio o cesión del actual titular del certificado del APP a un nuevo titular de este certificado, es decir, otra persona jurídica  |    |  |  |  |  |    |    |    |
| 4   | IA               | D.4. Cambio del nombre o dirección de un centro de transfusión sanguínea, incluidos los centros de recogida de sangre o plasma   |    |  |  |  |  |    |    |    |
| 5   | IB               | D.5. Sustitución o adición de un centro de recogida de sangre o plasma dentro de un centro de transfusión sanguínea que ya figure en el APP  |    |  |  |  |  |    |    |    |
|   |                  |  |    |  |  |  |  |    |    |    |
| 6   | IA               | D.6. Supresión o cambio de situación (en funcionamiento o fuera de servicio) de los establecimientos o centros utilizados para la recogida de sangre o plasma o para analizar donaciones o bancos de plasma          |    |  |  |  |  |    |    |    |
|   |                  |  |    |  |  |  |  |    |    |    |
|   |                  |  |    |  |  |  |  |    |    |    |
| 7   | II               | D.7. Adición de un nuevo centro de transfusión sanguínea no incluido en el APP para la recogida de sangre o plasma   |    |  |  |  |  |    |    |    |
| 8   | IB               | D.8. Sustitución o adición de un centro de recogida de sangre para analizar donaciones o bancos de plasma dentro de un centro que ya figure en el APP  |    |  |  |  |  |    |    |    |
|   |                  |  |    |  |  |  |  |    |    |    |
|   |                  |  |    |  |  |  |  |    |    |    |
| <b>M. APP/APAV</b>  |                  |  |    |  |  |  |  |    |    |    |
| 1   | IA <sub>in</sub> | M.1 Cambio del nombre o dirección del titular del certificado  | a  | Titular del certificado del APP  |  |  |  |    | NO | NO |
|   |                  |  | b  | Titular del certificado del APAV   |  |  |  |    | NO | NO |
| 2   | IA <sub>in</sub> | M.2 Cambio o cesión del actual titular del certificado del APP a un nuevo titular de este certificado, es decir, a otra persona jurídica   |    |  |  |  |  | NO | NO |    |
| 3   | IA               | M.3 Cambio del nombre o dirección de un centro de transfusión sanguínea o de los centros de recogida de sangre o plasma  |    |  |  |  |  | NO | NO |    |
| 4   | IA               | M.4 Adición o reubicación de un centro de recogida de sangre o plasma dentro de un centro de transfusión sanguínea que ya figure en el APP   | a  | Reubicación  |  |  |  |    | NO | NO |
|   |                  |  | b  | Adición  |  |  |  |    | NO | NO |
| 5   | IA               | M.5 Supresión o cambio de situación (en funcionamiento o fuera de servicio) de los centros de transfusión o los centros utilizados para la recogida de sangre o plasma o para analizar donaciones y bancos de plasma | 1  | Superesión   |  |  |  |    | NO | NO |
|   |                  |  | 2a | Cambio de situación, de en funcionamiento a fuera de servicio  |  |  |  |    | NO | NO |
|   |                  |  | 2b | Cambio de situación, de fuera de servicio a en funcionamiento  |  |  |  |    | NO | NO |
| 6   | II               | M.6 Adición de un nuevo centro de transfusión no incluido en el APP para la recogida de sangre o plasma  |    |  |  |  |  | NO | NO |    |
| 7   | IA               | M.7 Adición o reubicación de un centro o laboratorio para analizar donaciones o bancos de plasma dentro de un centro de transfusión que ya figure en el APP  | a  | Reubicación  |  |  |  |    | NO | NO |
|   |                  |  | b  | Adición  |  |  |  |    | NO | NO |
|   |                  |  | c  | Vinculación de los centros de recogida existentes con otros centros de análisis de sangre o plasma existentes o nuevos en el APP |  |  |  |    | NO | NO |



