

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

FACULTAD DE FARMACIA

INFORME FINAL DE PRÁCTICA DIRIGIDA

Proyecto:

Impacto de los cambios postregistro en el ciclo de vida de los productos farmacéuticos para uso humano de Roche Servicios S.A. para Centroamérica y el Caribe, durante el I semestre de 2019.

Centro de Práctica:

Roche Servicios S.A.

Estudiante:

Ariel Josué Hernández Zumbado

Carné:

B33340

Comité Asesor:

Coordinador: Dr. Jorge Andrés Pacheco Molina

Tutora de práctica: Dra. Milena Fallas Cartín

Tutora académica: Dra. Alejandra Fernández Jiménez

Fecha de realización:

Enero-Julio, 2019

Yo, Milena Fallas Cartín, como tutora principal de la investigación realizada por el estudiante Ariel Josué Hernández Zumbado, durante su pasantía por Roche Servicios S.A., apruebo la publicación del siguiente trabajo y doy fe de que el mismo fue revisado por mi persona, y no hace pública información que pueda considerarse confidencial.



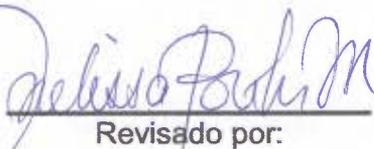
Aprobado y Revisado:
Dra. Milena Fallas
Farmacéutica
Roche Servicios S.A.
Tutora de Práctica



Revisado por:
Dr. Jorge Pacheco
Farmacéutico
Facultad de Farmacia
Universidad de Costa
Rica
Tutor Académico



Revisado por:
Dra. Alejandra Fernández
Farmacéutica
Facultad de Farmacia
Universidad de Costa
Rica
Tutora Académica



Revisado por:
Dra. Melissa Brokke
Farmacéutica
Universidad de Costa
Rica
Lectora del Informe Final
de Práctica Dirigida



Elaborado por:
Ariel Josué Hernández
Zumbado
Estudiante
Facultad de Farmacia
Universidad de Costa
Rica
Interno en Roche
Servicios S.A.

Tabla de Contenido

Abreviaturas	6
Índice de Cuadros	7
Lista de Imágenes	8
Resumen	9
Objetivos de la Práctica Dirigida.....	10
Objetivos Generales.....	10
Objetivos Específicos	10
Marco Teórico de la Práctica Dirigida.....	11
Memoria de actividades	13
Título de la investigación.....	22
Justificación.....	22
Objetivos de la Investigación.....	24
Objetivo General:	24
Objetivos Específicos:	24
Marco teórico.....	25
Generalidades	25
Legislación y normativa Centroamericana sobre cambios postregistro.....	27
Normativa y legislación sobre cambios postregistro de Guatemala	28
Normativa y legislación sobre cambios postregistro de Honduras	29
Normativa y legislación sobre cambios postregistro de El Salvador	30
Normativa y legislación sobre cambios postregistro de Nicaragua	32
Normativa y legislación sobre cambios postregistro de Costa Rica	32
Normativa y legislación sobre cambios postregistro de Panamá	34
Normativa y legislación del Caribe	36

Normativa y legislación sobre cambios postregistro de Cuba	36
Normativa y legislación sobre cambios postregistro de República Dominicana	37
Normativa y legislación sobre cambios postregistro de Jamaica	39
Normativa y legislación sobre cambios postregistro de Curacao	40
Normativa y legislación sobre cambios postregistro de Haití, Aruba, Sint Maarten, Guyana y Suriname.....	40
Regulaciones de la EMA sobre cambios postregistro	40
Regulaciones de la FDA sobre cambios postregistro	45
Normativa sobre cambios postregistro de la Organización Mundial de la Salud (OMS).....	46
Guía del International Council for Harmonisation (ICH)	48
Manejo del Ciclo de Vida de Productos.....	50
Metodología.....	55
Resultados	58
Discusión.....	104
Cambios postregistro comunes para la región de Centroamérica y el Caribe..	104
Cambio o modificación en el nombre del producto.....	105
Cambio de razón social del titular, fabricante o empacador	105
Cambio de titular del producto.....	106
Cambio en el periodo de vida útil	107
Cambio en las condiciones de almacenamiento	108
Sitio adicional de manufactura	110
Cambio de fabricante o cambio de fabricante y de país de origen (en caso de fabricación por terceros).....	111
Cambio en el sitio de fabricación dentro de un mismo país	112

Cambio de emparador primario	112
Cambio de emparador secundario.....	113
Cambio o actualización de las especificaciones del producto terminado	114
Cambio o actualización en la metodología analítica.....	115
Cambios en el proceso de fabricación o en los controles durante el proceso	116
Cambio en la monografía e inserto del producto.....	118
Cambio en la información del etiquetado del empaque primario y del empaque secundario.....	119
Cambio o actualización de la información de seguridad del producto	120
Ampliación de las indicaciones terapéuticas	121
Cambio en el diseño del etiquetado del empaque primario y del empaque secundario.....	122
Cambio en el material de empaque o en las dimensiones del empaque secundario.....	122
Cambio de fabricante de disolvente	123
Cambio en el material del empaque primario o del sistema cierre-envase ...	124
Adición de nuevo empaque primario	125
Cambio de modalidad de venta.....	126
Cambio de excipientes	126
Ampliación de la presentación comercial del producto.....	128
Cambio de representante legal o de profesional responsable.....	128
Cambio de principio activo, sales, forma farmacéutica y fuerza	129
Descontinuación de presentaciones registradas de producto	129
Cambio en el Banco Maestro de Células, en la cepa de trabajo y de sustratos biológicos	130
Cambio o ampliación de distribuidor	131

Cambios postregistro específicos para país.....	131
Cambios postregistro específicos de Panamá	131
Cambios postregistro específicos para El Salvador	132
Recomendaciones del International Council for Harmonization	133
Conclusiones.....	135
Recomendaciones.....	137
Bibliografía	139

Abreviaturas

API: Principio Activo, por sus siglas en inglés.

AR o HA: Autoridad Reguladora.

CAC: Centroamérica y El Caribe.

CTD: Common Technical Document.

EMA: Agencia Europea de Medicamentos o *European Medicines Agency*.

FDA: *U.S. Food and Drug Administration*.

ICH: *International Council for Harmonisation*.

NeeS: *Non-eCTD electronic Submission*.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

RTCA: Reglamento Técnico Centroamericano

Índice de Cuadros

Tabla I. Memoria de actividades realizadas durante la Práctica Dirigida en Roche Servicios S.A.	13
Tabla II. Tipos de cambios postregistro ante las Autoridades Reguladoras de Centroamérica y El Caribe, EMA, FDA, OMS e ICH.....	58
Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS.....	60
Tabla IV. Diferencias entre el Protocolo de Manejo de Cambios Postregistro (PACMP) o de Manejo de Ciclo de Vida del Producto (PLCM) según la guía <i>Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management Q12</i> (2017) de la ICH.....	101

Lista de Imágenes

Figura 1. Ciclo de vida de un medicamento desde la perspectiva de Asuntos Regulatorios.....	51
Figura 2. Diagrama de clasificación de la categoría de reporte de los cambios postregistro de las condiciones establecidas ante las Autoridades Regulatoras según la ICH.....	100
Figura 3. Proceso de presentación de Protocolo de Manejo de Cambios Postregistro (PACMP) o de Manejo de Ciclo de Vida del Producto (PLCM) según la guía <i>Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management Q12 (2017)</i> de la ICH.....	103

Resumen

Hernández Zumbado, A. Impacto de los cambios postregistro en el ciclo de vida de los productos farmacéuticos para uso humano de Roche Servicios S.A. para Centroamérica y el Caribe, durante el I semestre de 2019.

Comité asesor: Fallas Cartín, M., Fernández Jiménez, A., Pacheco Molina, J.

El estudio del ciclo de vida de los productos farmacéuticos es importante, no solo para el área comercial, sino también para el área de Asuntos Regulatorios, ya que permite integrar el conocimiento de las distintas áreas de la profesión farmacéutica, de manera que, al conocer el ciclo de vida de los productos, se puede generar pensamiento estratégico y procesos de toma de decisiones más funcionales respecto con los productos y la etapa del ciclo de vida en la que se encuentren.

Los cambios son esenciales para el mejoramiento continuo de los productos y mantenerse a la vanguardia, tanto de los procesos de manufactura hasta los métodos de control de calidad (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2017).

Se analizaron los cambios postregistro según la regulación vigente en Centroamérica y el Caribe, y su correspondencia con la regulación de la *European Medicines Agency*, así como las guías de la *U.S. Food and Drug Administration* y de la Organización Mundial de la Salud. Además, se compararon las categorías de reporte o comunicación que plantean las Autoridades Regulatorias analizadas y se identificó el impacto que generan los cambios postregistro en el ciclo de vida de los productos farmacéuticos, así como la manera en que pueden restringir el suministro de los mismos.

El análisis de los cambios postregistro definidos en la regulación de Centroamérica y El Caribe permitirá conocer el impacto que tienen en el ciclo de vida de los productos, así como en la disponibilidad de los medicamentos en el mercado y algunas de las medidas que pueden ser tomadas para evitar riesgos en el suministro de los mismos.

Objetivos de la Práctica Dirigida

Objetivos Generales

- Aplicar los conocimientos, destrezas, habilidades y valores adquiridos durante la carrera universitaria en la industria farmacéutica.
- Desarrollar una investigación que resuelva una necesidad del Centro de Práctica, propuesto por la tutora en el Centro de Práctica.

Objetivos Específicos

- Orientar al estudiante en su propia educación y estimular los hábitos y prácticas de observación, análisis y resolución de problemas, disciplina, responsabilidad e investigación en las tareas asignadas durante la Práctica Dirigida.
- Promover el intercambio de ideas, criterios y opiniones como resultado del contacto del estudiante con los integrantes del equipo de trabajo del Centro de Práctica
- Impulsar la capacidad investigativa y creatividad científica del estudiante mediante la elaboración de un protocolo de investigación y su ejecución.

Marco Teórico de la Práctica Dirigida

La formación de los profesionales farmacéuticos, de acuerdo Acuña, Badilla, Vera & Ivama (2010), debe estar enfocada en los pacientes, los avances tecnológicos, el desarrollo de la biotecnología, la ingeniería genética y en el incremento del portafolio farmacológico, que se ven favorecidos por la globalización y que han modelado de los planes de estudio en conjunto con el ejercicio de la profesión y el ambiente del país o región.

Las actividades educativas para los profesionales farmacéuticos deben atender las necesidades de la sociedad en la que se circunscriben estos profesionales sanitarios, para ello el plan de estudios de la carrera debe contar con un eje académico, pero también con una participación y contribución con los empleadores y egresados, de manera que las actividades de formación se encuentren actualizadas y puedan responder al perfil profesional de los farmacéuticos requerido (Acuña et al., 2010).

Entre las actividades académicas de formación y para optar por el grado académico de Licenciatura, los estudiantes de farmacia deben cumplir con lo establecido por Estatuto Orgánico de la Universidad de Costa Rica y por el plan de estudio de la carrera, lo cual culmina en el trabajo final de graduación.

El trabajo final de graduación es un requisito para obtener el grado de Licenciado en la Universidad de Costa Rica, el cual permite optar por la opción de Práctica Dirigida de Graduación (Consejo Universitario de la Universidad de Costa Rica, 1980).

La Práctica Dirigida de Graduación, según el Reglamento de trabajos finales de graduación (1980): "(...) consiste en la aplicación por parte del estudiante del conocimiento teórico de su especialidad en instituciones o empresas públicas o privadas que la escuela respectiva apruebe."

Como parte de la Práctica Dirigida de Graduación, el estudiante debe realizar una investigación operativa que resuelva una necesidad o problema de la institución o empresa pública o privada, enmarcado en la Práctica Dirigida, el cual será

asignado por el tutor del Centro de Práctica (Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica, s.f.).

Memoria de actividades

Tabla I. Memoria de actividades realizadas durante la Práctica Dirigida en Roche Servicios S.A.

Semana	Actividades realizadas
07.Ene.2019 a 11.Ene.2019	<ul style="list-style-type: none">• Inducción corporativa• Inducción de tecnologías informáticas• <i>Onboarding</i> de Asuntos Regulatorios• Inducción sobre <i>Common Technical Documents</i> (CTD)• Lectura de Políticas y Procedimientos Operativos Estandarizados de Roche.• Asignación de proyecto de investigación.
14.Ene.2019 a 18.Ene.2019	<ul style="list-style-type: none">• Lectura de Regulaciones aplicables a Asuntos Regulatorios de Centroamérica y El Caribe.• Entrenamientos de plataformas informáticas para Asuntos Regulatorios.• Preparación supervisada de dossier para nuevos registros.
21.Ene.2019 a 25.Ene.2019	<ul style="list-style-type: none">• Inducción de manejo de muestras de registros sanitarios.• Inducción sobre documentos legales y legalización de documentos.• Inducción sobre procesos de Asuntos Regulatorios en etiquetado de productos.• Preparación de respuestas a observaciones a Autoridades Regulatorias.• Planteamiento y revisión de objetivos del proyecto de investigación.

28.Ene.2019 a 01.Feb.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Preparación de notificaciones de cancelación de registros a Autoridades Reguladoras • Preparación de dossier para cambios postregistro. • Inducción sobre medicamentos biotecnológicos y medicamentos biológicos. • Preparación de respuestas a observaciones a Autoridades Reguladoras. • Búsqueda bibliográfica para marco teórico del proyecto de investigación.
04.Feb.2019 a 08.Feb.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Preparación de respuestas a observaciones a Autoridades Reguladoras. • Preparación de dossier de cambios postregistro. • Revisión y comparación de monografías de productos actuales en distintas Autoridades Reguladoras Estrictas. • Redacción de marco teórico del proyecto de investigación.
11.Feb.2019 a 15.Feb.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Preparación de respuestas a observaciones a Autoridades Reguladoras. • Preparación de declaración de no cambios para renovaciones de registro sanitario. • Preparación de dossier de cambios postregistro. • Revisión y comparación de monografías de productos actuales en distintas Autoridades Reguladoras Estrictas.

	<ul style="list-style-type: none"> • Redacción de marco teórico del proyecto de investigación.
18.Feb.2019 a 22.Feb.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Preparación de dossier de cambios postregistro. • Revisión de contratos con terceros. • Revisión y comparación de monografías de productos actuales en distintas Autoridades Regulatoras. • Redacción de marco teórico del proyecto de investigación.
25.Feb.2019 a 01.Mar.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Elaboración de contratos con terceros. • Elaboración de respuestas a prevenciones a registros sanitarios. • Preparación de dossier de nuevo registro sanitario. • Revisión de Asuntos Regulatorios de productos importados. • Redacción de marco teórico del proyecto de investigación.
04.Mar.2019 a 08.Mar.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Preparación de dossier de renovación de registro sanitario. • Inducción sobre procesos regulatorios. • Revisión de Asuntos Regulatorios de productos importados. • Elaboración de respuestas a prevenciones a registros sanitarios. • Confección de dossier de medicamento innovador, según requerimientos de Centroamérica y el Caribe.

	<ul style="list-style-type: none"> • Redacción de metodología del proyecto de investigación. • Revisión de secciones: 3.2.P.3 Fabricación, 3.2.P.7 Sistema de envase y cierre, y 3.2.P.8 Estudios de Estabilidad del CTD de un medicamento innovador. • Preparación de dossier de cambios postregistro.
11.Mar.2019 a 15.Mar.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión de Asuntos Regulatorios de productos importados. • Informe de productos registrados para un país. • Envío de respuestas de observaciones a países. • Revisión de regulación de El Caribe con asociados encargados. • Revisión del I Avance del proyecto con tutora de Centro de Práctica.
18.Mar.2019 a 22.Mar.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Preparación de dossier de cambios postregistro. • Revisión de Asuntos Regulatorios de productos importados. • Revisión de listado de productos de referencia en Panamá. • Envío de I Avance a Tutora Académica.
25.Mar.2019 a 29.Mar.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Preparación de dossier de cambios postregistro. • Revisión de Asuntos Regulatorios de productos importados.

	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión de material de etiquetado producido localmente. • Entrenamiento sobre cambios postregistro. • Revisión de productos que requieren renovación de registro sanitario. • Revisión de cambios postregistro que no requieren de acción regulatoria en la región.
01.Abr.2019 a 05.Mar.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Elaboración de respuestas a observaciones de nuevo registro sanitario. • Revisión de Asuntos Regulatorios de productos importados. • Alimentación de herramienta informática con datos del proyecto. • Revisión de estudios de estabilidad de un nuevo medicamento por registrar. • Ejecución del proyecto de investigación.
08.Abr.2019 a 12.Abr.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión de material de etiquetado producido localmente. • Alimentación de herramienta informática con datos del proyecto. • Revisión de Asuntos Regulatorios de productos importados. • Revisión de Productos registrados bajo normativas específicas en Panamá. • Redacción de cartas de respuesta a prevenciones de registros sanitarios. • Preparación de dossier de renovación de registro sanitario. • Ejecución del proyecto.

	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión de I Avance del proyecto con Tutora Académica
15.Abr.2019 a 19.Abr.2019	Semana Santa
22.Abr.2019 a 26.Abr.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión de Asuntos Regulatorios de productos importados. • Preparación de dossier de cambios postregistro. • Elaboración de respuestas a prevenciones. • Revisión de hojas de seguridad de medicamentos. • Ejecución del proyecto. • Revisión de resultados del proyecto con Tutora de Centro de Práctica
29.Abr.2019 a 03.May.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Elaboración de respuestas a prevenciones. • Revisión de Asuntos Regulatorios de productos importados. • Preparación de dossier de cambios postregistro. • Preparación de dossier de renovación de registro sanitario. • Redacción de resultados del proyecto de investigación
06.May.2019 a 10.May.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Elaboración de respuestas a prevenciones. • Revisión de Asuntos Regulatorios de productos importados. • Revisión de certificados de registro sanitario. • Preparación de dossier de nuevas indicaciones terapéuticas de un producto.

	<ul style="list-style-type: none"> • Redacción de conclusiones y resultados del proyecto.
13.May.2019 a 17.May.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Elaboración de respuestas a prevenciones. • Despacho de dossier de nuevo registro sanitario. • Preparación de dossier de cambios postregistro. • Despacho de dossier de nueva indicación. • Revisión del informe del proyecto por parte del Departamento de Asuntos Regulatorios.
20.May.2019 a 24.May.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Elaboración de respuestas a prevenciones. • Revisión de Asuntos Regulatorios de productos importados. • Revisión de certificados de registro sanitario. • Preparación de dossier de nuevas indicaciones terapéuticas de un producto.
27.May.2019 a 24.May.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Edición de monografía e inserto de productos. • Preparación de dossier de cambios postregistro. • Revisión de Asuntos Regulatorios de productos importados. • Elaboración de compendio de regulaciones de CAC. • Validación de resultados por parte del Departamento de Asuntos Regulatorios.
03.Jun.2019 a 07.Jun.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Preparación de dossier de cambios postregistro.

	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión de Asuntos Regulatorios de productos importados. • Sesión sobre sistemas de numeración de lotes. • Preparación de documentos para reunión con Autoridad de Trinidad y Tobago. • Revisión del informe del proyecto de investigación con tutora académica.
10.Jun.2019 a 14.Jun.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión de Asuntos Regulatorios de productos importados. • Preparación de dossier de nuevo registro sanitario. • Preparación de solicitudes de inclusión de muestras médicas. • Exposición del proyecto de investigación en Roche Servicios S.A. • Revisión de informe de proyecto de investigación con tutora académica.
17.Jun.2019 a 21.Jun.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión de Asuntos Regulatorios de productos importados. • Preparación de dossier de nuevo registro sanitario. • Preparación de solicitudes de inclusión de muestras médicas. • Actualización de insertos de productos.
24.Jun.2019 a 28.Jun.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión de Asuntos Regulatorios de productos importados. • Actualización de insertos de productos. • Preparación de solicitudes de inclusión de muestras médicas.

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

FACULTAD DE FARMACIA

Trabajo de Investigación de Práctica Dirigida

Impacto de los cambios postregistro en el ciclo de vida de los productos farmacéuticos para uso humano de Roche Servicios S.A. para Centroamérica y el Caribe, durante el I semestre de 2019.

Estudiante:

Ariel Josué Hernández Zumbado

Centro de Práctica:

Roche Servicios S.A.

Comité Asesor:

Coordinador: Dr. Jorge Andrés Pacheco Molina

Tutora de práctica: Dra. Milena Fallas Cartín

Tutora académica: Dra. Alejandra Fernández Jiménez

Fecha de realización:

Enero-Julio, 2018

Título de la investigación

Impacto de los cambios postregistro en el ciclo de vida de los productos farmacéuticos para uso humano de Roche Servicios S.A. para Centroamérica y el Caribe, durante el I semestre de 2019.

Justificación

Los medicamentos además de ser vistos como un bien público para mejorar o mantener el estado de salud de los pacientes, no dejan de ser productos comerciales que pueden adecuarse a ciclos de vida semejantes a los de productos de industrias distintas a la farmacéutica, entendiéndose por ciclos de vida de productos, los patrones típicos de cambios del producto (Eger & Drukker, 2010). Por lo que el estudio del ciclo de vida de los productos farmacéuticos es importante, no solo para el área comercial, sino también para el área de Asuntos Regulatorios, ya que permite integrar el conocimiento de las distintas áreas de la profesión farmacéutica. Al conocer el ciclo de vida de los productos, se puede generar pensamiento estratégico y procesos de toma de decisiones más funcionales respecto con los productos y la etapa del ciclo de vida en la que se encuentren.

Los cambios son esenciales para el mejoramiento continuo de los productos y mantenerse a la vanguardia, tanto de los procesos de manufactura hasta los métodos de control de calidad (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2017).

A través del ciclo de vida de los productos surgen cambios en las distintas fases que podrían o no impactar en la calidad, seguridad y/o eficacia del producto, lo cual también significaría cambios en otras fases del ciclo de vida del medicamento, y que en su mayoría involucran el accionar del equipo de Asuntos Regulatorios de las compañías farmacéuticas y a las Autoridades Regulatorias de la región de Centroamérica y el Caribe, como garantes de las características declaradas en los registros sanitarios (Shah, Shah & Chokshi, 2017).

Los cambios postregistro son esenciales para el mejoramiento continuo de los productos y para mantenerse a la vanguardia.

Los cambios en el ciclo de vida de los medicamentos podrían reflejarse, en algunos casos, en cambios al registro sanitario aprobado por las autoridades regulatorias. Algunos de estos cambios postregistro pueden llegar a tener mayor impacto que otros, lo cual puede generar mayores desafíos en asuntos regulatorios, especialmente cuando la normativa dentro de la región es distinta o en algunos casos inexistente, dependiendo si se trata de medicamentos de síntesis química o medicamentos biotecnológicos. Además, el desafío aumenta cuando el equipo de Asuntos Regulatorios no solo debe considerar el impacto del cambio postregistro dentro de sus procesos, sino también la afectación en el suministro de los medicamentos y lo que puede significar para los pacientes no tener acceso los mismos.

Debido a lo anterior, resulta necesario analizar los cambios postregistro según la legislación vigente de la región de Centroamérica y el Caribe, el impacto que tienen esos cambios en el ciclo de vida de los medicamentos y en el suministro, en una compañía cuyo portafolio incluye productos de síntesis química y productos biotecnológicos, y los retos que se pueden presentar en las condiciones regulatorias actuales de la región.

Objetivos de la Investigación

Objetivo General:

Analizar los cambios postregistro aplicables al portafolio de productos de Roche Servicios S.A. para Centroamérica y El Caribe, según la legislación vigente de la región, y sus consecuencias en el ciclo de vida de los productos y el suministro de los medicamentos.

Objetivos Específicos:

- Comparar las formas de clasificación e interpretación de las Autoridades Reguladoras de los cambios postregistro de medicamentos según la legislación de Centroamérica y el Caribe, y de la *European Medicines Agency, U.S. Food and Drug Administration (FDA)*, la Organización Mundial de la Salud y de la *International Council for Harmonisation (ICH)*.
- Determinar la correspondencia entre los tipos de cambios postregistro para medicamentos según la *European Medicines Agency, U.S. Food and Drug Administration (FDA)*, la Organización Mundial de la Salud y de la *International Council for Harmonisation (ICH)*, con los definidos en la legislación local de Centroamérica y el Caribe aplicable a los productos de Roche Servicios S.A.
- Identificar el impacto que tienen los cambios postregistro de medicamentos según la normativa de Centroamérica y el Caribe en la disponibilidad de medicamentos de Roche Servicios S.A. en el mercado.

Marco teórico

Generalidades

El enfoque del proyecto son los registros sanitarios, específicamente los cambios a los que se someten después de su aprobación por las Autoridades Regulatoras (AR), por lo que es importante conocer la definición por distintos entes de los conceptos mencionados.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) (2013) define registro sanitario como:

“Procedimiento sanitario mediante el cual la Autoridad Regulatoria Nacional otorga el permiso correspondiente al producto en cuestión, para su comercialización y distribución en el país, basados en una evaluación de la evidencia que sustenta calidad, eficacia y seguridad. Corresponde a la autorización de comercialización.”

La definición anterior es la base para las definiciones de registro sanitario utilizadas en la región Centroamericana y del Caribe (CAC), por las distintas AR.

Autoridades Regulatoras catalogadas como estrictas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), tales como la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) utilizan distintas denominaciones para registro sanitario. En el caso de la FDA, los registros sanitarios pueden ser llamados *New Drug Application* (NDA) para medicamentos de síntesis química que son una nueva entidad molecular, es decir son un medicamento innovador, o *Abbreviated New Drug Application* (ANDA) en el caso de medicamentos de síntesis química multiorigen (*U.S. Food and Drug Administration* [FDA], 2017). En el caso de medicamentos biológicos y medicamentos biotecnológicos, la denominación corresponde a *Biologic License Application* (BLA). En el caso de EMA, el término *Marketing Authorization* aplica tanto para medicamentos de síntesis química como para medicamentos biotecnológicos (European Commission, 2013).

Asimismo, dentro de la regulación relacionada con los registros sanitarios de medicamentos de uso humano, una de las temáticas con más variaciones, no solo en formas de comunicación con la Autoridad Reguladora, sino también en cuanto a

requerimientos y clasificación, son los cambios a la información contenida dentro del registro sanitarios posterior a la aprobación por parte de la AR.

Los cambios postregistro o modificaciones post-registro son definidos por el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario (2013) como: “(...) modificaciones al registro sanitario de un producto farmacéutico posterior al otorgamiento de su registro.”.

Los cambios postregistro pueden surgir por diversas razones como: mantener rutinas de producción, mejorar la calidad del producto, mejorar la eficiencia y consistencia del proceso productivo, hacer cambios a la seguridad o eficacia del medicamento o actualizar monografía o inserto de los medicamentos o inclusive, para hacer frente a cambios administrativos (OMS, 2017).

Entre las razones por las que algunos cambios en los productos deben ser revisados por Autoridades Reguladoras y que obligan a los titulares de los productos a presentarlos antes de implementarlos son el potencial de que los cambios impacten en la calidad, seguridad y eficacia, y que los cambios asociados a la información del medicamento podrían tener impacto en el uso seguro y efectivo por parte de los pacientes y de los profesionales de salud (OMS, 2017).

Los cambios postregistro pueden tener varias categorías según el impacto que tengan en la calidad, seguridad y eficacia del producto, y según las formas de ser presentados a las distintas Autoridades Reguladoras de la región, aunque en algunos países no se cuenta con regulación que describa estos procesos que involucran el registro sanitario.

Las legislaciones de CAC analizadas corresponden a las de los siguientes países: Guatemala, Honduras, El Salvador, Nicaragua, Costa Rica, Panamá, Cuba, República Dominicana, Jamaica, Haití, Trinidad y Tobago, Aruba, Curacao, Sint Maarten, Guyana y Suriname.

Legislación y normativa Centroamericana sobre cambios postregistro

Los cambios postregistro para la región Centroamericana, según la legislación vigente aplicable a medicamentos de síntesis química, se encuentran descrito en el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario (2013), y estos pueden ser comunicados a la Autoridad Reguladora de dos maneras distintas:

A. Cambios postregistro que requieren de aprobación previa de la Autoridad Reguladora antes de ser implementados:

1. Ampliación en la presentación comercial: variación en la cantidad de unidades del empaque, el peso o el volumen de llenado.
2. Cambio o modificación en el nombre del producto.
3. Cambio de razón social del fabricante, empacador o titular.
4. Cambios en la monografía e inserto.
5. Cambio en el periodo de vida útil.
6. Cambio en las condiciones de almacenamiento.
7. Cambio de empacador primario.
8. Cambio de empacador secundario.
9. Cambio en el tipo de material de empaque primario del sistema envase-cierre.
10. Adición de un nuevo empaque primario.
11. Cambio de titular.
12. En caso de fabricación por terceros:
 - i. Cambio de fabricante.
 - ii. Cambio de fabricante y de país de origen.
13. Cambio de modalidad de venta origen.
14. Cambio de excipientes.
15. Cambio de información en el etiquetado primario y secundario.
16. Cambio en el sitio de fabricación dentro de un mismo país.
17. Cambio en el Representante Legal o del Profesional Responsable.

18. Cambio o actualización en las especificaciones del producto terminado.
19. Cambio o actualización de metodología analítica.
20. Ampliación de indicaciones terapéuticas.
21. Cambio de origen.
22. Cambio de principios activos y sus sales, forma farmacéutica y concentración del producto.

B. Cambios postregistro que deben ser notificados y que no requieren de aprobación previa de la Autoridad Reguladora:

1. Cambio del material o dimensiones del empaque secundario.
2. Cambio del diseño del etiquetado del empaque primario y secundario.
3. Descontinuación de presentaciones registradas.
4. Cambio en la información de seguridad del producto.
5. Cambio o ampliación de distribuidor.

El RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario (2013), funge como normativa para los Estados parte de la Comisión de Integración Económica (COMIECO). Sin embargo, los Estados parte pueden tener legislación nacional que norme los cambios postregistro y sus respectivos procedimientos.

Normativa y legislación sobre cambios postregistro de Guatemala

Guatemala como Estado parte de COMIECO está suscrito a lo dictaminado por el RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario (2013), en materia de cambios postregistro. Sin embargo, Guatemala cuenta con regulaciones nacionales relacionadas con cambios postregistro.

En la Norma Técnica 65-2010 Registro Sanitario de Referencia (2010), aplicable tanto para medicamentos de síntesis química como para medicamentos biotecnológicos, en el Artículo 13. De las modificaciones posteriores al Registro Sanitario, menciona los siguientes cambios:

A. Cambios postregistro que requieren de aprobación previa a su implementación por parte de la Autoridad Reguladora:

1. Ampliación en la presentación comercial.
2. Cambio de razón social del fabricante, empacador o titular.
3. Cambios en la monografía.
4. Cambio en el periodo de vida útil.
5. Cambio de empacador.
6. Cambio en el tipo de material del empaque primario.
7. Cambio de empaque secundario.
8. Cambio de titular.
9. Cambio del país de fabricación, o cambio de fabricante y de país de origen en el caso de fabricación por terceros.
10. Cambio de concentración de excipientes.
11. Cambio de excipientes (Agregar o suprimir).
12. Cambio de información en el inserto.
13. Cambio en el sitio de fabricación- Cambio de dirección en el mismo país.
14. Cambio en el sitio de fabricación - Cambio de país.
15. Cambio del representante legal.
16. Cambio de profesional responsable.
17. Cambio de Distribuidor.
18. Cambio de indicaciones.
19. Cambio de Modalidad de Venta.
20. Cambio de Especificaciones y Metodología Analítica.
21. Anulación de Registro.
22. Cambios al inserto o en la información para prescribir.
23. Cambio de Nombre del Producto.

Normativa y legislación sobre cambios postregistro de Honduras

Honduras como Estado parte de COMIECO está suscrito a lo dictaminado por el RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso

Humano. Requisitos de Registro Sanitario (2013), en materia de cambios postregistro.

A diferencia de algunos países de la región, Honduras no cuenta con legislación nacional que regule los procesos de cambios postregistro, tanto para medicamentos de síntesis química como para medicamentos biotecnológicos.

Normativa y legislación sobre cambios postregistro de El Salvador

El Salvador como Estado parte de COMIECO está suscrito a lo dictaminado por el RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario (2013), en materia de cambios postregistro. Por su parte, El Salvador posee directrices nacionales de la Autoridad Reguladora tales como la Guía del Usuario para Trámites Post-Registro de Productos Farmacéuticos, la cual es considerada una herramienta administrativa para brindar los lineamientos administrativos para llevar a cabo los cambios postregistro, como complemento a la legislación vigente del país.

Según la Guía del Usuario para Trámites Post-Registro de Productos Farmacéuticos, basada en el RTCA 11.03.59:11, la Autoridad Reguladora de El Salvador clasifica los cambios postregistro en áreas, como se muestra a continuación.

- A. Cambios post registro aplicables al área química-farmacéutica:
1. Actualización de la metodología analítica.
 2. Actualización en especificaciones del producto terminado.
 3. Cambio de fabricante.
 4. Cambio de fórmula.
 5. Cambio de material en el empaque secundario.
 6. Cambio en la expresión de la forma farmacéutica.
 7. Cambio en la expresión de la fórmula cuali-cuantitativa por unidad de dosis.
 8. Cambio en la expresión de los excipientes.
 9. Cambio en la expresión de principio(s) activo(s).

10. Cambio en las condiciones de almacenamiento.
11. Cambio en periodo de vida útil.
12. Cambio o ampliación en el tipo de material del empaque primario o del sistema envase-cierre.
13. Fabricante alterno.
14. Rebalanceo de fórmula.
15. Renovación de reconocimiento.
16. Renovación de registro sanitario.
17. Renovación fabricante alterno.
18. Tomar nota.
19. Desistimiento de trámite.

B. Cambios postregistro aplicables al área médica:

1. Actualización del diseño.
2. Agotamiento de empaque.
3. Ampliación de presentación comercial.
4. Autorización de comercialización conjunta (co-empaque).
5. Cambio de la información en el etiquetado primario.
6. Cambio de la información en el etiquetado primario y secundario.
7. Cambio de la información en el etiquetado secundario.
8. Cambio de nombre al producto.
9. Cambio de modalidad de venta.
10. Descontinuación de presentaciones registradas.
11. Nueva indicación terapéutica.
12. Nueva monografía.
13. Nuevo inserto.
14. Tomar nota.
15. Desistimiento de trámite.

C. Cambios postregistro aplicables al área administrativa:

1. Acondicionado alterno.
2. Cambio acondicionador.
3. Cancelación de registro sanitario.

4. Descontinuación de fabricante.
5. Descontinuación de acondicionador.
6. Nuevo acondicionador primario.
7. Nuevo acondicionador secundario.
8. Tomar nota.
9. Desistimiento de trámite.

D. Cambios postregistro aplicables al área jurídica:

1. Cambio de apoderado.
2. Cambio de profesional responsable.
3. Cambio de razón social del acondicionador.
4. Cambio de razón social del fabricante.
5. Cambio de razón social del titular.
6. Cambio de titular.
7. Tomar nota (jurídico).

Normativa y legislación sobre cambios postregistro de Nicaragua

Nicaragua como Estado parte de COMIECO está suscrito a lo dictaminado por el RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario (2013), en materia de cambios postregistro.

Nicaragua no posee legislación nacional vigente distinta al Reglamento Técnico Centroamericano que regule los cambios postregistro tanto para medicamentos de síntesis química como medicamentos biotecnológicos.

Normativa y legislación sobre cambios postregistro de Costa Rica

De manera similar, los cambios postregistro para Costa Rica, según el Reglamento Técnico RTCR 440:2010 Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos (2013), cuya Autoridad Reguladora tiene una normativa más específica que los demás países de la región de Centroamérica y del Caribe, los clasifica por su forma de comunicación a la Autoridad Reguladora de la siguiente manera:

A. Cambios postregistro al producto terminado que requieren de aprobación previa de la Autoridad Reguladora:

1. Cambio o modificación en el nombre del producto.
2. Ampliación en la presentación comercial (variación en la cantidad de unidades del empaque, el peso o volumen de llenado).
3. Cambio de modalidad de venta.
4. Cambio de razón social del fabricante, empacador y/o titular.
5. Cambio en el profesional responsable o representante legal.
6. En caso de fabricación por terceros:
 - i. Cambio de fabricante
 - ii. Cambio de fabricante y país de origen.
7. Cambio en el sitio de fabricación dentro de un mismo país.
8. Cambio de país de origen.
9. Cambio de empacador primario.
10. Cambio de empacador secundario.
11. Cambio de fabricante del solvente.
12. Cambio de titular.
13. Cambios en la monografía e inserto.
14. Ampliación de indicaciones terapéuticas.
15. Cambio de información en el etiquetado primario y secundario.
16. Cambio de excipientes.
17. Cambio de proceso de fabricación y/o controles durante el proceso.
18. Cambio o actualización en las especificaciones del producto terminado.
19. Cambio o actualización de la metodología analítica.
20. Cambio en el tipo de material de empaque primario o del sistema cierre-envase.
21. Adición de un nuevo empaque primario.
22. Cambio en el periodo de vida útil.
23. Cambio en las condiciones de almacenamiento.

B. Cambios postregistro al producto terminado que no requieren de aprobación previa para su implementación pero que deben ser notificadas a la Autoridad Reguladora previos a la renovación:

1. Cambio del material y dimensiones del empaque secundario.
2. Cambio del diseño del etiquetado del empaque primario y secundario.
3. Descontinuación de presentaciones registradas.
4. Actualización de la información de seguridad del producto.
5. Cambio o ampliación del distribuidor.

C. Cambios postregistro al principio activo que requieren de aprobación previa de la Autoridad Reguladora:

1. Cambio de razón social del fabricante.
2. Cambio o adición de fabricante.
3. Cambio de las fuentes de los materiales de partida (hemoderivados).
4. Cambio del banco maestro y/o trabajo de la cepa y/o sustratos biológicos.
5. Cambio o actualización de los métodos de caracterización del principio activo.
6. Cambio del proceso de fabricación y/o controles del proceso.
7. Cambio o actualización de las especificaciones.
8. Cambio o actualización de los métodos de análisis.
9. Cambio del material de empaque primario o sistema de envase-cierre.
10. Cambio en el periodo de vida útil y condiciones de almacenamiento.

Aunque algunos cambios son manejados de distinta manera por la Autoridad Reguladora del país.

Normativa y legislación sobre cambios postregistro de Panamá

Panamá no ha adoptado el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso humano, Requisitos de Registro Sanitario, Procedimiento para Reconocimiento Mutuo de registros sanitarios (2017) (Ministerio de Comercio e Industria, 2018).

Sin embargo, Panamá se rige por su regulación nacional vigente, la cual corresponde al Decreto Ejecutivo N° 95 de 14 de mayo de 2019 Que reglamenta la Ley 1 de 10 de enero de 2001, Sobre Medicamentos y otros Productos para la Salud Humana; el cual deroga los Decretos Ejecutivos que regulaban anteriormente los cambios postregistro de medicamentos de uso Humano, los cuales se detallan a continuación.

A. Modificaciones al registro sanitario que requieren de aprobación de la Autoridad Reguladora. previo a su implementación:

1. Modificación de colorante, saborizante y/o excipientes que no alteren el principio activo.
2. Modificación con impresión con Inkjet.
3. Comunicación de impresión con Inkjet.
4. Modificación de nombre comercial.
5. Cambio del fabricante del diluyente.
6. Modificación de razón social.
7. Modificación de vías de administración.
8. Nuevas indicaciones.
9. Cambio en el tipo de venta autorizada.
10. Cambios o actualizaciones de las especificaciones del producto terminado.
11. Actualización de la denominación del principio activo.
12. Cambio de envase primario.
13. Cambio de titular.
14. Cambio en el lugar de acondicionamiento del empaque secundario.
15. Cambio de la denominación de la forma farmacéutica.
16. Ampliación de la presentación del producto farmacéutico.
17. Cambio de periodo de vida útil.
18. Cambio en condiciones de almacenamiento.
19. Actualización de monografía e inserto.

B. Modificaciones al registro sanitario que no requieren de aprobación previa y que son objeto de notificación a la Autoridad Reguladora:

1. Cambio del material o dimensiones del empaque primario o secundario.
2. Cambio del diseño del etiquetado del empaque primario o secundario.
3. Descontinuación de presentaciones registradas.
4. Cambio en la información de seguridad.
5. Inclusión o exclusión de distribuidor.
6. Actualización de la clave de lote.

Normativa y legislación del Caribe

La región del Caribe para Roche Servicios S.A., desde el área regulatoria de registros sanitarios incluye los países: Cuba y República Dominicana, de habla hispana; Jamaica, Haití, Aruba, Curacao, Sint Maarten, Trinidad y Tobago, Guyana y Suriname, de habla inglesa.

Normativa y legislación sobre cambios postregistro de Cuba

Actualmente Cuba no cuenta con una regulación específica de cambios postregistro de medicamentos de síntesis química o medicamentos biotecnológicos elaborada. Sin embargo, en la Regulación 61-2012 y en la Regulación 83-15 se menciona la existencia de modificaciones al registro sanitario de dos tipos (Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos [CECMED], 2012; CECMED, 2015):

- A. Modificaciones tipo I: son los cambios postregistro que requerirán de aprobación previa de la Autoridad Reguladora para su implementación. Y puede ser clasificadas en:
1. Modificaciones tipo I – Mayores: son cambios que pueden incidir en la calidad, seguridad o eficacia del producto.
 2. Modificaciones tipo I – Menores: que son aquellas que tienen un potencial mínimo de incidir en la calidad, seguridad y eficacia del producto, pero que sí modifican aspectos administrativos, legales o de calidad que generan cambios en la documentación del registro, en el

Certificado de Inscripción y Renovación o en el etiquetado para el paciente o público del producto.

- B. Modificaciones tipo II: son modificaciones que deben ser notificadas a la Autoridad Reguladora y que pueden ser implementadas sin necesidad de aprobación previa.
- C. Otras modificaciones al registro sanitario: son cambios que estén fuera de lo descrito de las regulaciones y que serán aclaradas por consulta ante la AR.

Normativa y legislación sobre cambios postregistro de República Dominicana

República Dominicana cuenta con tres normativas que hacen referencia a las modificaciones postregistros como tal y a las notificaciones sanitarias. En el Decreto 246-06 (2006) se hace mención, en el artículo 67, inciso a, que el titular del producto tiene la obligación de mantener el expediente de registro sanitario actualizado ante cambios en el expediente que puedan afectar las garantías del medicamento.

Según el Decreto 246-06 – Reglamento de Medicamentos (2006), los cambios postregistro, al igual que en otras partes de la región de Centroamérica y el Caribe, se clasifican en:

- A. Cambios postregistro que requieren de aprobación previa de la Autoridad Reguladora para su implementación:
 - 1. Cambio de titular de un registro de medicamentos (fabricante y producto se mantienen iguales).
- B. Cambios postregistro que ameritan un nuevo registro sanitario:
 - 1. Modificación de principios activos.
 - 2. Modificación de fórmula.
 - 3. Modificación de indicaciones terapéuticas.
 - 4. Modificación de forma farmacéutica.
 - 5. Cambio de excipientes (cuando se realice para modificar la biodisponibilidad del medicamento).
- C. Cambios postregistro que pueden aplicar por registro sanitario por procedimiento simplificado:

1. Modificaciones en instalaciones del fabricante (cambios sustanciales de las zonas de fabricación y/o cambios en las instalaciones de fabricación del producto).
2. Modificaciones en información sustancial de la ficha técnica (modificación posológica, cambios en contraindicaciones, efectos adversos, precauciones u otros).
3. Modificaciones en materiales de envase y acondicionamiento.
4. Modificaciones en sistema de información del medicamento.
5. Modificaciones en proceso de fabricación y control.
6. Modificaciones en excipientes (cuando no se justifique para afectar la biodisponibilidad del medicamento).

D. Cambios postregistro que deben ser notificados a la Autoridad Reguladora:

1. Cambio de razón social.
2. Cambio de director técnico.

Sin embargo, algunas de estas modificaciones al registro sanitario son manejadas de distinta manera, y según la interpretación actual de la Autoridad Reguladora competente.

La segunda normativa referente a cambios postregistro en República Dominicana es la Resolución No. 000011 que establece los criterios de aplicación a los fines de optar por procedimiento de notificación sanitaria y de renovación automática del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (2017), que instaura la notificación sanitaria como método de comunicación de los cambios postregistro, y aplica para los cambios que se detallan a continuación:

1. Actualización del diseño de empaque primario y secundario.
2. Cambios en el formato en el inserto de medicamentos (siempre que no se modifiquen las garantías del producto relativas a identificación, sistema de información, seguridad y eficacia).
3. Actualizaciones del método de control de calidad y de las especificaciones del producto terminado (siempre que no se modifiquen las garantías relativas a la identificación, calidad, pureza y estabilidad del producto).

Por último, la Resolución No. 000018 Que pone en vigencia el Reglamento Técnico para el registro sanitario de medicamentos biotecnológicos innovadores y no innovadores para uso humano en la República Dominicana (2016), hace referencia específicamente a dos cambios postregistro contenidos en el Decreto 246-06 – Reglamento de Medicamentos, los cuales se detallan a continuación:

- A. Cambios postregistro que requieren de aprobación de la Autoridad Reguladora previo a su implementación:
 - 1. Modificaciones en instalaciones del sitio de manufactura.
 - 2. Modificaciones en el proceso de fabricación y control.
- B. Cambio postregistro que amerita nuevo registro sanitario:
 - 1. Cambio de fabricante y/o de origen del fabricante.

Normativa y legislación sobre cambios postregistro de Jamaica

Jamaica cuenta dentro de su legislación vigente, específicamente en *The Food and Drugs Regulations* de 1975, un inciso donde se mencionan cambios postregistro, sin embargo, la lista de cambios no es exhaustiva, como se detalla a continuación.

- A. Cambios postregistro que requieren de un nuevo registro sanitario:
 - 1. Cambios en la fuerza, pureza o calidad.
 - 2. Cambios en la forma farmacéutica de la cual se comercializa.
 - 3. Cambios en la dosificación.

Sin embargo, el Ministerio de Salud de Jamaica publicó una lista con variaciones posteriores a la comercialización conocida como Post Registration Changes (2015):

- B. Cambio postregistro que requieren de aprobación previa:
 - 1. Cambios en la monografía e inserto del producto.
 - 2. Cambio en el material de empaque.
 - 3. Cambio de sitio de acondicionamiento.
 - 4. Cambio en las dimensiones del empaque secundario.
 - 5. Cambio en los excipientes del producto.

6. Cambio en el diseño del etiquetado.
7. Cambio en la vida útil del producto.
8. Cambio en las condiciones de almacenamiento.
9. Cambio en las especificaciones del producto.
10. Cambio en el proceso de manufactura del producto.
11. Cambio o adición de sitio de manufactura del producto.
12. Cambio en la etiqueta del producto.
13. Cambio en el etiquetado del producto.
14. Cambio de titular.
15. Cambio de nombre comercial.
16. Cambio en el origen del principio activo.

Normativa y legislación sobre cambios postregistro de Curacao

En Curacao, los cambios postregistro deben ser notificados al *Drug Registration Board* y deben ser notificados inmediatamente y deben ser aprobados por este ente para ser implementados en el producto por comercializar. Además, cambios postregistro considerados como cambios mayores para este ente pueden requerir un nuevo registro sanitario (Ministerio di Salubridat Públiko, Medio Ambiente i Naturalesa, 2012).

Normativa y legislación sobre cambios postregistro de Haití, Aruba, Sint Maarten, Guyana y Suriname

Haití, Aruba, Sint Maarten, Guyana y Suriname no poseen regulaciones relacionadas con cambios postregistro. Sin embargo, los cambios postregistro son sometidos a las autoridades según experiencia previa de los registradores en el país.

Regulaciones de la EMA sobre cambios postregistro

La EMA, como ente suscrito de la Unión Europea (UE), se rige por las regulaciones establecidas por la Comisión de Comunidades Europeas (EC, por sus siglas en inglés) de la UE.

Según la EC No 1234/2008 relacionado con la revisión de las variaciones a los términos de la autorización de comercialización para productos medicinales para uso humano y de productos medicinales veterinarios, las variaciones o cambios postregistro son clasificadas según el nivel de riesgo para la salud pública y el impacto que tienen sobre la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos.

Los cambios postregistros que deben ser comunicados a la EMA pueden ser clasificados de la siguiente manera (Comisión de Comunidades Europeas [EC], 2008):

- A. Variación menor tipo IA: cambio que tienen mínimo o no impacto sobre la calidad, seguridad o eficacia del medicamento. De manera general, los cambios postregistro bajo esta categoría son:
 - 1. Variaciones de naturaleza administrativa relacionadas con detalles de la identidad y contacto de:
 - i. El titular.
 - ii. Fabricante o distribuidor de cualquier precursor, reactivo, producto intermedio, principio activo utilizado en el proceso de manufactura o en el producto terminado.
 - 2. Variaciones relacionadas con la eliminación de un sitio de manufactura de: precursor, reactivo, producto intermedio, producto terminado, acondicionador, responsable de liberación de lotes, control de calidad de lotes.
 - 3. Variaciones relacionadas con cambios menores a metodología analítica fisicoquímica previamente aprobada, donde el nuevo método analítico ha probado ser equivalente al nuevo método, y posee su validación respectiva.
 - 4. Variaciones relacionadas con las especificaciones de un principio activo o de los excipientes para cumplir con actualizaciones de las monografías de la Farmacopea Europea (Ph. Eur., por sus siglas en inglés), donde el cambio es exclusivamente para cumplir con la

nueva monografía, pero las propiedades específicas del producto no han cambiado.

5. Variaciones relacionadas con cambios en el material de empaque que no está en contacto con el producto terminado, y que no afecta el transporte, uso, seguridad y estabilidad del producto.
 6. Variaciones relacionadas con reducción de los límites de las especificaciones.
- B. Variación menor tipo IB: cambio que no puede ser clasificado como variación menor tipo IA ni como variación mayor tipo II, ni como extensión de la autorización de comercialización.
- C. Variación mayor tipo II: cambio que no es una extensión de línea y que puede tener un impacto significativo en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento. De manera general, los cambios bajo esta categoría son:
1. Variaciones relacionadas a la adición de una nueva indicación o modificación de una indicación existente.
 2. Variaciones relacionadas a modificaciones significativas al resumen de características del producto debido a nueva información particular sobre calidad, datos preclínicos, datos clínicos o sobre farmacovigilancia.
 3. Variaciones relacionadas a cambios fuera del intervalo aprobado de especificaciones, límites o criterios de aceptación.
 4. Variaciones relacionadas a cambios sustanciales al proceso de manufactura, formulación, especificaciones, perfil de impurezas o del principio activo o del producto terminado, que pueden impactar la calidad, seguridad o eficacia del medicamento.
 5. Variaciones relacionadas a modificaciones en el proceso o sitios de manufactura del principio activo para productos biotecnológicos.
 6. Variaciones relacionadas a la introducción de un nuevo espacio de diseño o la extensión del que está aprobado.
- D. Extensión de la autorización de comercialización: los cambios postregistro que se encuentran dentro de esta clasificación son:

1. Cambios al principio activo:
 - i. Reemplazo de un principio activo de síntesis química por una sal/éster complejo/derivado distinto, con la misma molaridad, donde las características de seguridad/eficacia no son significativamente distintas.
 - ii. Reemplazo por un distinto isómero, distinta mezcla de isómeros, o de una mezcla por un isómero aislado, donde las características de seguridad/eficacia no son significativamente diferentes.
 - iii. Reemplazo de un principio activo biotecnológico por uno de diferente de estructura molecular ligeramente distinta donde las características de seguridad eficacia no son significativamente distintas.
 - iv. Modificación de un vector utilizado para producir un antígeno o un precursor, incluyendo nuevos bancos maestros de células de una fuente distinta, donde las características de seguridad/eficacia no son significativamente diferentes.
2. Cambios en la fuerza, forma farmacéutica o vía de administración:
 - i. Cambio en la biodisponibilidad.
 - ii. Cambio en farmacocinética, por ejemplo, cambio en la velocidad de liberación.
 - iii. Cambio o adición de una nueva fuerza o potencia.
 - iv. Cambio o adición de una nueva forma farmacéutica.
 - v. Cambio o adición de una nueva vía de administración.

E. Restricciones de seguridad urgentes: son cambios tomados por iniciativa del titular cuando existe riesgo para la salud pública o para el medio ambiente.

Además de la clasificación general de los cambios postregistro, cada categoría de cambios, según la regulación de la EU, tiene procedimientos distintos

para ser comunicados ante la EMA, los cuales se detallan a continuación (EC, 2013):

- A. Variaciones menores tipo IA: estas variaciones no requieren de aprobación previa, pero deben ser notificadas por el titular dentro de los 12 meses posterior a la implementación, aunque algunas de estas variaciones pueden requerir de notificación inmediata posterior a la implementación. Esta clase de variaciones tiene un procedimiento conocido como “Haga y Comunique” (*‘Do and Tell’*, en inglés).
- B. Variaciones menores tipo IB: estas variaciones requieren de notificación previa a la implementación, y el titular debe esperar 30 días para que la notificación sea aceptada por la Autoridad Reguladora competente antes de la implementación del cambio. El procedimiento de notificación es conocido por la Autoridad Reguladora como “Comuniquen, Espere y Haga” (*‘Tell, Wait and Do’*, en inglés).
- C. Variaciones mayores tipo II: estos cambios requieren de aprobación de la autoridad competente previa a la implementación.
- D. Extensiones de la autorización de comercialización: los cambios postregistro considerados como extensiones son evaluados con el mismo procedimiento para obtener una nueva autorización de comercialización; además, puede ser obtenida como una nueva autorización de comercialización o ser incluida en la autorización inicial.
- E. Restricciones de seguridad urgentes: son considerados cambios interinos a la autorización de comercialización debido a la obtención de nueva información de seguridad que puede impactar el uso seguro del medicamento. La notificación se realiza inmediatamente a la Autoridad Reguladora competente.

La EMA al ser una Autoridad Reguladora estricta, según la OMS, posee una regulación muy amplia sobre cambios postregistro, donde los clasifica en distintas

secciones, según la información que se ve impactada en el dossier y las condiciones y requisitos que se deben cumplir para presentar el cambio post registro (EC, 2013).

Regulaciones de la FDA sobre cambios postregistro

La FDA está regida por el *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* y lo establecido en el Código de Regulaciones Federales de EE.UU. Asimismo, la FDA publica guías para la industria, en las que brinda recomendaciones para los titulares que deban realizar cambios postregistro.

En el caso de NDA o ANDA, el documento *Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA*, se establecen tres categorías de reporte (FDA, 2004):

1. Cambios mayores: son cambios que tienen un potencial sustancial de provocar un efecto adverso sobre la identidad, fuerza, calidad, pureza o potencia del medicamento, debido a que estos factores se encuentran relacionados a la seguridad y efectividad del producto. Estos cambios requieren del sometimiento de un suplemento y la aprobación por parte de la FDA antes de distribuir el producto con el cambio implementado.
2. Cambios moderados: son cambios que tienen un potencial moderado de producir un efecto adverso en la identidad, fuerza, calidad, pureza o potencia del medicamento, debido a que estos factores se relacionan con la seguridad y efectividad del producto. Hay dos tipos de cambios moderados:
 - a. Cambios moderados que requieren del sometimiento de un suplemento ante la FDA al menos 30 días antes de distribuir el producto con el cambio implementado.
 - b. Cambios moderados en los que la distribución puede ocurrir cuando la FDA recibe el suplemento.
 - c. Cambios menores: cambios que tienen mínimo potencia de provocar un efecto adverso sobre la identidad, fuerza, calidad, pureza o potencia del medicamento, pues estos factores pueden relacionarse a la seguridad y efectividad del producto.

El cambio postregistro se comunica a través de un reporte anual a la FDA.

Asimismo, los cambios postregistro pueden ser clasificados en supracategorías como, las se clasifican a su vez en las categorías mencionadas anteriormente (FDA, 2004):

- A. Cambios en sitios de manufactura.
- B. Cambios en el proceso de manufactura.
- C. Cambios en especificaciones del producto terminado.
- D. Cambios en sistema envase-cierre.
- E. Cambios en el etiquetado.
- F. Cambios misceláneos.
- G. Cambios múltiples relacionados (combinación de cambios individuales).

Normativa sobre cambios postregistro de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

La OMS publica guías para las Autoridades Reguladoras y la industria farmacéutica, las cuales pueden ser adoptadas como requerimientos nacionales o modificarlas, si la AR así lo cree pertinente (OMS, 2017).

La OMS categoriza los cambios postregistro basada en un análisis de riesgo que toma en consideración la complejidad del proceso de manufactura, el producto, los pacientes, y los cambios que son propuestos por los titulares de la autorización de comercialización (OMS,2017).

La OMS en *Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products* (2017), clasifica los cambios por registro de la siguiente manera:

- A. Cambios que requieren de aprobación por parte de la AR previa a la implementación: estos son cambios que tienen un potencial mayor o moderado de impactar la seguridad, calidad o eficacia del medicamento. Estos cambios se comunican a las Autoridades Reguladoras a través de Suplementos de Aprobación Previa (SAP, por sus siglas en inglés).

- B. Cambios que deben ser notificados a las Autoridades Reguladoras después de la implementación y que no requieren aprobación previa: son cambios postregistro que tienen un impacto menor en la calidad, seguridad y eficacia de los productos.

Además, la OMS categoriza los cambios postregistro según la(s) característica(s) de producto que se vean impactadas por el cambio, a saber, calidad, seguridad, eficacia, información del etiquetado del producto. La clasificación de cada categoría se detalla a continuación:

- A. Cambios sobre la calidad del producto relacionados con composición, proceso de manufactura, control de calidad, espacio y equipo que tienen un potencial significativo en la calidad, seguridad y eficacia del medicamento:
 - a. Cambios mayores.
 - b. Cambios moderados.
 - c. Cambios menores.
 - d. Cambios sin impacto.
- B. Cambios sobre seguridad, eficacia y/o información del etiquetado del producto:
 - a. Cambios en seguridad y eficacia: son cambios que tienen impacto en el uso clínico del medicamento, y están relacionados con la seguridad, eficacia, dosificación y administración, cuya información es obtenida de estudios pre-clínicos y estudios clínicos que demuestren la necesidad del cambio.
 - b. Cambios en la información del etiquetado del producto: son cambios en el contenido del etiquetado que pueden mejorar el manejo de riesgos en los pacientes para los cuales el medicamento tiene indicaciones aprobadas.
 - c. Cambios urgentes en la información del etiquetado del producto: son cambios en el contenido del etiquetado del medicamento que deben ser implementados de forma expedita para mitigar riesgos en los pacientes para los cuales el producto tiene indicaciones aprobadas.

- d. Cambios administrativos de la información en el etiquetado del producto: son cambios que no se esperan que afecten el uso seguro y eficaz del medicamento. Estos cambios pueden necesitar o no la aprobación de la Autoridad Reguladora antes de ser implementados.

La OMS insta a los titulares o fabricantes de medicamentos a consultar, ante cualquier duda, a las Autoridades Reguladoras competentes de cada país sobre las categorías de comunicación de cambios postregistro vigentes según su legislación (OMS, 2017).

Guía del International Council for Harmonisation (ICH)

De acuerdo con la guía *Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management Q12* (2017), la ICH insta a las Autoridades Reguladoras a utilizar un sistema de procesos regulatorios de cambios postregistro basado en el riesgo, dicho sistema debería incluir las siguientes categorías de comunicación para asuntos regulatorios:

- A. Aprobación previa: incluye cambios que tienen suficiente riesgo y que requieren de la revisión de la Autoridad Reguladora y necesitan de aprobación previa a la implementación, y que es responsabilidad del titular suministrar la información detallada en un sometimiento regulatorio.
- B. Notificación: incluye algunos cambios desde riesgo moderado a riesgo bajo que no requieren de aprobación previa y además, podrían requerir menor cantidad de información para justificar el cambio. Estas notificaciones pueden realizarse en un periodo de tiempo definido, antes o después de la implementación.

Como parte de la guía Q12, la ICH establece una serie de definiciones relevantes relacionadas a cambios postregistro y a la información contenida en los dossiers.

Así, se establece las condiciones establecidas (EC, por sus siglas en inglés), las cuales podrían definirse como asuntos aprobados o información legalmente ligante, necesaria para asegurar la calidad del producto, por lo tanto, todo cambio a

una condición establecida requerirá de sometimiento ante una Autoridad Reguladora (*International Council for Harmonisation* [ICH], 2017).

Las condiciones establecidas pueden ser de dos tipos: a) implícitas, las cuales no son específicamente propuestas por el titular del producto, pero se derivan y son revisadas por la Autoridad Reguladora, según la legislación regional o local, y; b) explícitas, las cuales son identificadas y propuestas por el titular junto con la categoría de reporte propuesta para sometimiento ante la Autoridad Reguladora (ICH, 2017).

El Protocolo de Manejo de Cambios Postregistro (PACMP, por sus siglas en inglés), es una herramienta regulatoria propuesta en las guías de la ICH en la que se crea un acuerdo entre la Autoridad Reguladora y el titular del producto, de manera que el protocolo describirá los cambios relacionados con características químicas, de calidad y de manufactura, que el titular pretende realizar durante la etapa de comercialización del producto. Este protocolo debería incluir cómo el cambio es preparado y verificado, la evaluación del impacto que tiene el cambio propuesto y la categoría de reporte alineada a los requerimientos locales.

Además de los dos conceptos anteriores, la ICH menciona un documento llamado Manejo del Ciclo de Vida del Producto (PLCM, por sus siglas en inglés), en el cual se especifican el plan de manejo del ciclo de vida del producto, las condiciones establecidas, las categorías de reportes propuestas para cambios en las condiciones establecidas, el PACMP y cualquier otro compromiso postregistro relacionado a cambios en las características químicas, de calidad y de manufactura de los productos (ICH, 2017).

Los últimos dos documentos mencionados anteriormente son presentados y se encuentran dentro de las regulaciones de los países miembros de la ICH. En el caso de la Unión Europea, estos documentos pueden ser presentados ante la EMA como una manera de agilizar tanto la comunicación como la implementación de los distintos cambios postregistro (EC, 2013).

Manejo del Ciclo de Vida de Productos

El Manejo de Ciclo de Vida de Productos (PLM, por sus siglas en inglés), puede definirse como: “(...) la actividad comercial de manejo, de la manera más efectiva, de todos los productos de una compañía, a través de todo su ciclo de vida, desde la primera idea sobre un producto hasta que el producto es retirado del mercado y es desechado.” (Stark, 2015).

Existen 5 fases en el ciclo de vida de un producto, desde el punto de vista del usuario (Stark, 2015):

- Imaginación que es la fase en la que el producto es concebido como una idea.
- Definición que es la fase en la que las ideas se convierten en una descripción de un producto.
- Desarrollo que es la fase en la que el producto existe en su forma final, y que es utilizable por los consumidores.
- Utilización y soporte que es la fase en la que el consumidor utiliza el producto.
- El retiro y desecho que es la fase en la que el producto deja de ser útil y es retirado de la compañía y desechado por el consumidor.

Desde el punto de vista del fabricante, específicamente para mercadeo, el ciclo de vida se puede separar en las siguientes fases: introducción del producto al mercado, crecimiento del mercado, maduración del mercado y disminución de las ventas (Stark, 2015).

Sin embargo, desde el punto de vista regulatorio el ciclo de vida de los medicamentos puede ser visto de la siguiente manera:

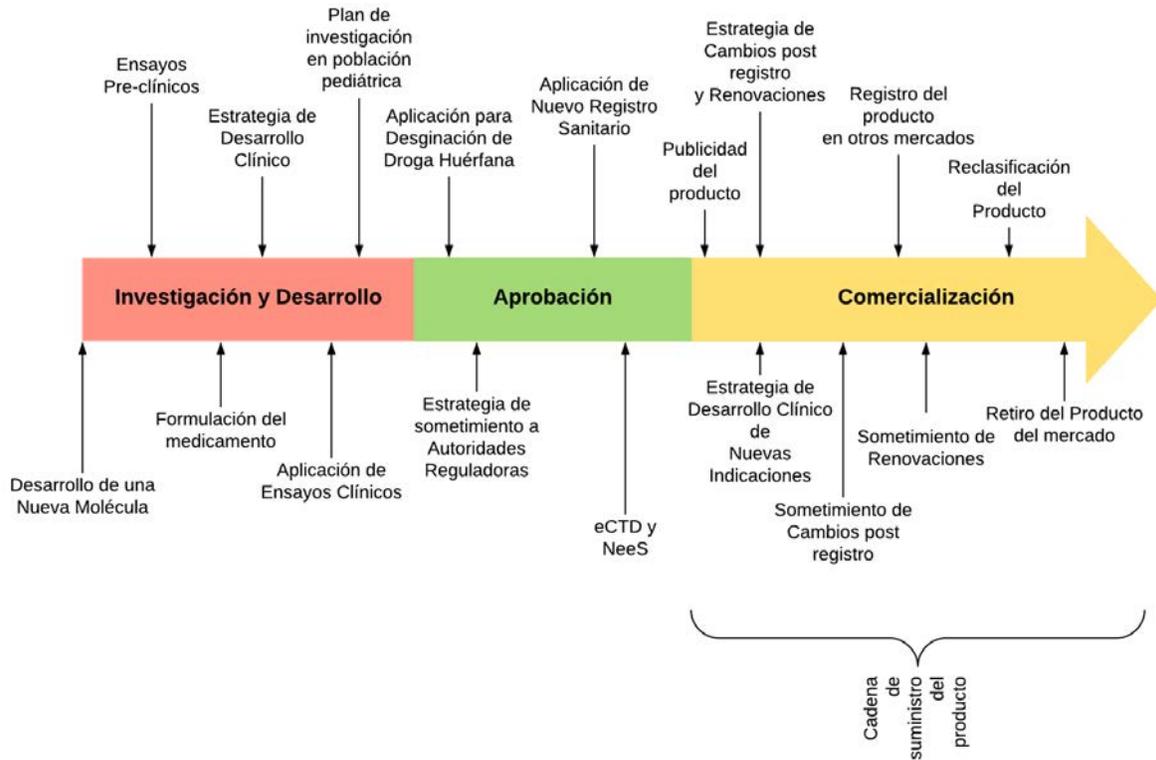


Figura 1. Ciclo de vida de un medicamento desde la perspectiva de Asuntos Regulatorios.

Modificado de Real Regulatory Ltd. (2015). Disponible en: <https://www.realregulatory.com/pharmaceuticals/?cn-reloaded=1>

El ciclo de vida ilustrado en la Figura 1, el ciclo de vida del producto tiene tres fases distintas, las cuales son (Real Regulatory Ltd, 2015; Palva, 2013):

- **Investigación y Desarrollo:** es la fase del ciclo de vida en la que es descubierta o desarrollada una nueva entidad molecular, la cual será sometida a ensayos pre-clínicos y clínicos, donde se recopilará información sobre su seguridad y eficacia y cuyos procesos deben seguir regulaciones del país donde se realicen las investigaciones requeridas y se determine la forma farmacéutica en la que el medicamento será utilizado por los pacientes, y finalmente, se inicia la producción comercial del medicamento.

- Aprobación: a partir de la recopilación de toda la información relacionada con seguridad, calidad y eficacia del nuevo medicamento, se desarrollará la estrategia para el sometimiento de la solicitud de nuevo registro sanitario ante una autoridad estricta según la OMS, como la FDA o la EMA. Una vez aprobado el registro sanitario en estas autoridades, se aplica para nuevos registros sanitarios en las demás Autoridades Reguladoras, y esto lleva a la creación de e-CTD y *Non-eCTD electronic Submissions* (NeeS), esto específicamente para compañías que registran sus productos ante AR sujetas al uso de *Common Technical Document* (CTD).
- Comercialización: esta fase del ciclo circunscribe al ciclo de vida del producto desde el enfoque de mercadeo. Para el área regulatoria implica el desarrollo de estrategia para el sometimiento de trámites postregistro tales como nuevas indicaciones terapéuticas, cambios postregistro, renovaciones del registro sanitario e incluso nuevos registros sanitarios en países en los que el producto no ha sido registrado ante la Autoridad Reguladora.

La utilización de la estrategia de Manejo de Ciclo de Vida de Productos en la industria farmacéutica puede llevar consigo beneficios como mejorar la habilidad de comercializar los productos rápidamente, asegurar cumplimiento regulatorio y eficiencia, reduciendo costos (Hein, 2015). Asimismo, se reducen algunos riesgos tales como: daños provocados por un uso inadecuado del producto, pérdida de consumidores debido a problemas con el producto, reducción de ingresos debido a retiros de mercado, retrasos de disponibilidad del producto en el mercado e incumplimiento de especificaciones del producto (Stark, 2015).

Un reto importante en la industria farmacéutica es el sometimiento y la aprobación del producto por parte de las Autoridades Reguladoras, debido a que esto puede producir retrasos en la comercialización, interrupción del acceso de los medicamentos a los pacientes e impactar en los ingresos esperados por concepto de la comercialización del producto (Hein, 2015).

Los productos farmacéuticos se desarrollan en un ambiente siempre cambiante, complejo y competitivo. Los cambios que pueden enfrentar los productos a lo largo de su ciclo de vida pueden ser una fuente de riesgo, que se debe evitar o en otro caso solventar, o de oportunidad para adaptarse y beneficiarse de ellos (Stark, 2016).

Los cambios a los que puede estar sujeto un producto pueden ser aislados o estar interconectados o traslapados entre sí, por lo que puede resultar en algunas ocasiones en dificultad para entender la razón y el cómo afecta cada cambio a un producto en particular (Stark, 2015).

Los cambios, vistos desde la perspectiva del PLM, puede ser clasificados en (Stark, 2015):

- Cambios macroeconómicos: son cambios que se relacionan con las condiciones geopolíticas y con los procesos de globalización de las compañías, algunos pueden estar relacionados con regulaciones de cada país donde la compañía desarrolle sus funciones, otros pueden estar relacionados con aumento en la disponibilidad de compañías de servicios que permitan la tercerización de funciones. Por ejemplo, la salida del Reino Unido de la Unión Europea, genera la reubicación de la EMA a Ámsterdam.
- Cambios en el medio ambiente de la compañía: son cambios relacionados con el medio ambiente o con aspectos sociales, tales como aumento en las regulaciones que deben ser cumplidas por las compañías para analizar, auditar y dar trazabilidad a sus procesos relacionados con el ciclo de vida de sus productos; otros cambios pueden ser cambio en el modelo de negocios de la compañía. Todos estos cambios pueden desencadenar a retos en el ambiente corporativo tales como mejoramiento de la cadena de suministro, alta cantidad de datos por manejar, reestructuración corporativa, *outsourcing* y actividades en varios sitios geográficos.

- Cambios tecnológicos: esta clase de cambios se relaciona con el desarrollo de nuevos recursos tecnológicos y con las facilidades brindadas por internet.
- Cambios relacionados con el producto: los cambios en los productos han aumentado, tanto en número como en complejidad, al estar sujetos a la innovación de un mundo globalizado. Asimismo, esta clase de cambio responde a una siempre creciente demanda y personalización por parte de los consumidores.

Metodología

El desarrollo del proyecto se realizará en una herramienta informática. La herramienta informática es un software en línea que permite la creación de documentos de distinta índole y permite la colaboración con distintos actores de un proyecto. Para la creación y edición de distintas características y funciones que tendrá el documento en el que se desarrollará el proyecto, se necesita de una licencia del producto, la cual será suministrada por Roche Servicios S.A.

La selección de la herramienta informática para el desarrollo del proyecto se debe a que permite visibilizar la información fácilmente y adjuntar documentos, brinda múltiples opciones de formato de columna según la necesidad que se tenga, y permite crear listas desplegables dentro de una misma hoja de cálculo.

La información contenida dentro de la hoja de la herramienta informática responde a cada objetivo específico planteado para el proyecto y se propone la siguiente estructura:

- La primera columna de la hoja, en cada una de sus filas, tendrá el código alfa-2 de los países de Centroamérica y el Caribe, según la norma ISO 3166-1, que maneja el Departamento de Asuntos Regulatorios de Roche Servicios S.A, así como las siglas EMA, FDA y OMS.
- Las columnas siguientes tendrán como título los distintos cambios postregistro consignados en la legislación local de la región de Centroamérica y El Caribe.
- La primera fila tendrá adjunto el diagrama del ciclo de vida del producto, y en la intersección con las columnas de cambios postregistro se incluirá la siguiente información:
 - Impacto en el ciclo de vida del producto.
 - La leyenda “Este cambio puede restringir el suministro del producto”, cuando aplique.

- Información complementaria sobre cambios específicos que se encuentran en la misma clasificación del cambio según la regulación vigente.
- En la fila correspondiente a cada país de la región de Centroamérica y El Caribe, se identificará si el país cuenta con regulación sobre cambios postregistro.
- Después de la fila que contiene el código alfa-2 de cada país, se desplegarán filas con cada el nombre de la regulación de cambios postregistro que cuente el país, así como una fila donde se describirán los cambios postregistro propios del país que no se relacionan a los que se encuentran a partir de la columna 2 de la tabla.
- En la intersección entre las filas de cada país y las columnas con cambios postregistro, cada celda contendrá la siguiente información:
 - Modo operativo de la compañía relacionado con el cambio: Cambio postregistro, Nuevo registro sanitario y Nueva indicación terapéutica.
 - Forma en que el cambio postregistro debe ser comunicado a la Autoridad Reguladora competente del país: notificación que no requiere de aprobación previa a la implementación del cambio o cambio que requiere de aprobación previa a la su implementación en el producto.
- En la intersección entre las filas de EMA/FDA/OMS y las columnas con cambios postregistro, cada celda contendrá la siguiente información:
 - Clasificación del cambio postregistro según la legislación o guía de la Autoridad Reguladora.
 - Forma en que el cambio es reportado a la Autoridad Reguladora.
- Se resaltarán las celdas en las que se encuentre diferencias en la interpretación de la AR relacionadas con el cambio postregistro específico, siendo la celda inferior la que contiene la información de cómo se maneja el cambio actualmente.

La hoja creada en la herramienta informática será alimentada con la información analizada de la legislación y normativa de los países que maneja el Departamento de Asuntos Regulatorios de Roche Servicios S.A., así como con información obtenida por experiencia de los Departamento de Asuntos Regulatorios y los Registradores en cada país.

Para aquellos países que no cuenten con regulación sobre cambios postregistro, la información que se encuentre en la tabla fue obtenida por experiencia del Departamento de Asuntos Regulatorios y los Registradores de cada país.

Además, se elaborará una tabla comparativa con las categorías de cambio postregistro de las Autoridades Reguladoras de CAC, EMA, FDA, OMS e ICH.

Asimismo, se presentarán las recomendaciones de la ICH en *Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management Q12* (2017) a través de el diagrama de decisión para la asignar las categorías de reporte de los cambios postregistro a las AR, las diferencias entre un PACMP y un PLCM y una propuesta de proceso de la presentación de ambos documentos (PACMP y PLCM) ante la Autoridad Reguladora.

Resultados

Inicialmente, se elaboró una tabla comparativa tipos de cambios los postregistro según las Autoridades Reguladoras analizadas, la cual se muestra a continuación:

Tabla II. Categorías de cambios postregistro de las Autoridades Reguladoras de Centroamérica y El Caribe, EMA, FDA, OMS e ICH.

Autoridad Reguladora/ Región	Categorías de cambios postregistro				
Centroamérica y el Caribe	Aprobación de la AR previa a la implementación del cambio		Notificación a la AR previa a la implementación del cambio		
EMA	Variación II	Extensión de la Autorización de Comercialización	Variación IA: Procedimiento "Do and Tell"	Variación Iain	Variación IB: Procedimiento "Tell, Wait and Do"
FDA	Suplemento de Aprobación Previa	Suplemento de cambios que serán implementados en 30 días	Suplemento de cambios que serán implementados		Reporte Anual
OMS	Aprobación de la AR previa a la implementación del cambio		Notificación a la AR previa a la implementación del cambio		
ICH	Aprobación de la AR previa a la implementación del cambio		Notificación a la AR previa a la implementación del cambio		

El desarrollo del proyecto se realizó en una herramienta informática utilizada en Roche Servicios S.A. La tabla desarrollada cumple con las características descritas en la sección de Metodología.

En la primera fila de la Tabla fue alimentada con información sobre las fases del ciclo de vida de los productos del portafolio de Roche Servicios S.A. que se ven impactadas o que sufren cambios al presentarse cada cambio postregistro, según el ciclo de vida de productos presentado en la Figura 1. Asimismo, se incluyó información relacionada con gestiones que se podrían realizar debido al cambio postregistro o cambios más específicos que se puedan clasificar dentro del cambio estipulado en la columna.

Mediante la elaboración de la tabla en la herramienta informática, es posible comparar la forma de interpretar e implementar los distintos cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, además de las regulaciones de la EMA, y las guías de la FDA y la OMS, tal y como se muestra en la Tabla III.

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS.

País	Regulación	Cambio o modificación en el nombre de producto	Cambio razón social de fabricante, titular o emparador	Cambio de titular	Cambio en periodo de vida útil	Cambio condiciones de almacenamiento	Sitio Adicional de Manufactura	Cambio sitio de fabricación - mismo país	Cambio de fabricante
Impacto en ciclo de vida del producto y gestiones que afectan comercialización		Impacto en fase de aprobación y comercialización -Podría requerir solicitud de agotar existencias de empaques	Impacto en fase de aprobación y comercialización -Este cambio puede restringir el suministro del producto. -Podría requerir solicitud de agotar inventario de insertos	Impacto en fase de aprobación y comercialización -Este cambio podría restringir el suministro del producto. -Podría requerir de solicitud de agotar inventario de empaques e inserto	Impacto en fase de desarrollo e investigación, aprobación y comercialización -Este cambio podría restringir el suministro del producto. -Podría requerir solicitud de agotar inventario de insertos.	Impacto en fase de desarrollo e investigación, aprobación y comercialización -Este cambio podría restringir el suministro del producto. -Podría requerir solicitud de agotar inventario de insertos.	Impacto en fase de desarrollo e investigación, aprobación y comercialización -Referido a múltiples sitios de manufactura para un mismo producto.	Impacto en fase de desarrollo e investigación, aprobación y comercialización -Este cambio podría restringir el suministro del producto. -Podría requerir solicitud de agotar inventario de insertos.	*Caso de fabricación por terceros Impacto en fase de desarrollo e investigación, aprobación y comercialización -Este cambio podría restringir el suministro del producto. -Podría requerir solicitud de agotar inventario de insertos..
Aw	No								
Cambios post registro en Aruba Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos No se cuenta con regulación vigente Solicitudes de agotar inventario son notificaciones		-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como sitio adicional de manufactura	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Regulación	Cambio o modificación en el nombre de producto	Cambio razón social de fabricante, titular o emparador	Cambio de titular	Cambio en periodo de vida útil	Cambio condiciones de almacenamiento	Sitio Adicional de Manufactura	Cambio sitio de fabricación - mismo país	Cambio de fabricante
CR	Sí								
Medicamentos de síntesis química RTCA 11.03.59:11 Se requiere de aprobación de solicitudes de agotar inventario	DE 38414-COMEX-MEICS	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro Si las condiciones de almacenamiento in-use son declaradas en empaque o inserto, se requerirá de solicitud de agotar inventario.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro
Medicamentos biotecnológicos RTCR 440:2010 Se requiere de aprobación de solicitudes de agotar inventario	DE 37006-S	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo. Si las condiciones de almacenamiento in-use son declaradas en empaque o inserto, se requerirá de solicitud de agotar inventario.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario -Aplica también para el principio activo.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo.
CW	Sí								
Cambios post registro Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos No se cuenta con regulación vigente		-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como sitio adicional de manufactura	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Regulación	Cambio o modificación en el nombre de producto	Cambio razón social de fabricante, titular o emparador	Cambio de titular	Cambio en periodo de vida útil	Cambio condiciones de almacenamiento	Sitio Adicional de Manufactura	Cambio sitio de fabricación - mismo país	Cambio de fabricante
CU	No								
Medicamentos de síntesis química No se cuenta con regulación vigente Cuba cuenta con posibilidad de solicitud de agotar inventario		-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como sitio adicional de manufactura.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro
Medicamentos biotecnológicos No se cuenta con regulación vigente Cuba cuenta con posibilidad de solicitud de agotar inventario		-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo. Si las condiciones de almacenamiento in-use son declaradas en empaque o inserto, se requerirá de solicitud de agotar inventario.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como sitio adicional de manufactura. -Aplica también para el principio activo.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo.
DO	Sí								
Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos Reglamento de Medicamentos Resolución 11 Que establece los criterios de aplicación a los fines de optar por procedimiento de notificación sanitaria y renovación automática	Decreto Ejecutivo 246-06 Resolución 11 del Ministerio de Salud Pública	N.A.	-Requiere de notificación -Se gestiona como carta de comunicación de cambio de razón social	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Listas de Requisitos		N.A.	-Requiere de aprobación previa a su implementación -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se maneja como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa a su implementación -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Regulación	Cambio o modificación en el nombre de producto	Cambio razón social de fabricante, titular o empacador	Cambio de titular	Cambio en periodo de vida útil	Cambio condiciones de almacenamiento	Sitio Adicional de Manufactura	Cambio sitio de fabricación - mismo país	Cambio de fabricante
Cambios post registro específicos para República Dominicana Solicitudes de agotar inventario requieren de aprobación de la Autoridad		Modificaciones en la información sustancial de la ficha técnica -Requiere de aprobación previa -Se gestiona como Safety Update o como New License	Modificaciones en las instalaciones del fabricante -Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro o como nuevo registro sanitario, dependiendo de la magnitud del cambio	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Medicamentos biotecnológicos Reglamento Técnico para el Registro Sanitario de Medicamentos Biotecnológicos Innovadores y No Innovadores para Uso Humano	Resolución No. 18 del Ministerio de Salud Pública	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario
SV	Sí								
Medicamentos de síntesis química/biotecnológicos RTCA 11.03.59:11 Solicitud de agotar inventario se realiza lote a lote	Resolución	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como sitio adicional de manufactura -Aplica también para el principio activo.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro
Medicamentos de síntesis química/biotecnológicos Guía DNM Solicitud de agotar inventario se realiza lote a lote	C02-RS-02-URV.GUI01 Guía de DNM	Descontinuación de acondicionador -Podría requerir de solicitud de agotar existencias -Se gestiona como cambio postregistro	Autorización de comercialización conjunta (co-empaque) -Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	Cambio en la expresión de la forma farmacéutica -Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	Cambio en la expresión de la fórmula cuali-cuantitativa -Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	Descontinuación de fabricante -Podría requerir solicitud de agotar existencias -Se gestiona como cambio postregistro.	Cambio en la expresión del principio activo -Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	Cambio de cepa -Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	Fabricante alterno -Requiere de aprobación previa -Se maneja gestiona como cambio postregistro

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Regulación	Cambio o modificación en el nombre de producto	Cambio razón social de fabricante, titular o empacador	Cambio de titular	Cambio en periodo de vida útil	Cambio condiciones de almacenamiento	Sitio Adicional de Manufactura	Cambio sitio de fabricación - mismo país	Cambio de fabricante
GT	Sí								
Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos RTCA 11.03.59:11	Acuerdo Ministerial No. 869-2013	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario -Aplica también para el principio activo.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro
Medicamentos biotecnológicos Norma Técnica 67-2019		N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica para principio activo	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica para principio activo
GY	No								
Medicamentos de síntesis química y medicamentos biotecnológicos No se cuenta con regulación vigente		-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como sitio adicional de manufactura	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro
HN	Sí								
Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos RTCA 11.03.59:11 Existe figura de solicitud de agotar inventario que requiere de aprobación previa de la Autoridad.		-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro
HT	No								
JM	Sí								
Food and Drugs Regulations 1975	Ley	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Post Marketing Variations	Normativa MoH	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como sitio adicional de manufactura	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Regulación	Cambio o modificación en el nombre de producto	Cambio razón social de fabricante, titular o empacador	Cambio de titular	Cambio en periodo de vida útil	Cambio condiciones de almacenamiento	Sitio Adicional de Manufactura	Cambio sitio de fabricación - mismo país	Cambio de fabricante
NI	Sí								
Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos RTCA 11.03.59:11 Solicitudes de agotar inventario requieren de aprobación de la Autoridad y se someten con el cambio		-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro
PA	Sí								
Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos Decreto 95-2019 Solicitud de agotar inventario requiere de aprobación previa de la Autoridad		-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo	N.A.	N.A.	N.A.
Cambios post registro específicos de Panamá Decreto 95-2019		Modificación con impresión Inkjet -Requiere de aprobación previa -Se envía carta solicitando la aprobación de impresión con inkjet detallando información por imprimir	Modificación de vías de administración -Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	Modificación del nombre del principio activo -Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	Importación de muestras sin valor comercial -Requiere de notificación previa -Se realiza para muestras de análisis de Registro Sanitario e importaciones a través de servicios de Courier	Cambio en la denominación de la forma farmacéutica -Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	Actualización de la clave de lote de lote -Requiere de notificación a la Autoridad. -Se gestiona a través de carta de notificación	Solicitud de Certificado de Registro Sanitario modificado -Requiere de notificación a la Autoridad. -Se debe presentar el Certificado de Registro Sanitario original.	Modificaciones al colorante, sabortizante y/o excipientes que no alteren el principio activo -Requieren de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro
SR	No								
Cambios post registro en Suriname No se cuenta con regulación vigente		-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como sitio adicional de manufactura	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Regulación	Cambio o modificación en el nombre de producto	Cambio razón social de fabricante, titular o empacador	Cambio de titular	Cambio en periodo de vida útil	Cambio condiciones de almacenamiento	Sitio Adicional de Manufactura	Cambio sitio de fabricación - mismo país	Cambio de fabricante
SX	No								
Medicamentos de síntesis química y medicamentos biotecnológicos No se cuenta con regulación vigente		-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como sitio adicional de manufactura	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro
TT	No								
Cambios post registro de medicamentos de síntesis química y medicamentos biotecnológicos Todos los cambios post registro requieren de aprobación, pero el producto puede ser comercializado con un permiso especial de importación si el cambio ya se sometió a la AR		-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Se somete durante reunión con AR.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro. -Se somete durante reunión con AR.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Se somete durante reunión con AR	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro. -Se somete durante reunión con AR	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario. -Se somete durante reunión con AR	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario. -Se somete durante reunión con AR	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario. -Se somete durante reunión con AR
EMA	Sí								
Commission Regulation N° 1234/2008	Regulación de la EU								
Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, III, IV and V of Commission Regulation (EC) n° 1234/2008 of 24 November 2008 concerning examination of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures	Guideline								

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Regulación	Cambio o modificación en el nombre de producto	Cambio razón social de fabricante, titular o empacador	Cambio de titular	Cambio en periodo de vida útil	Cambio condiciones de almacenamiento	Sitio Adicional de Manufactura	Cambio sitio de fabricación - mismo país	Cambio de fabricante	Cambio de fabricante y país de origen
Principio Activo		N.A.	N.A.	N.A.	Cambio B.II.f.1 -Se gestiona como Variación IA para reducción, Variación IB para extensión utilizando datos en tiempo real o, Variación II para extensión del principio activo de biotecnológicos que no concuerdan con el protocolo de estabilidad aprobado.	Cambio B.I.d.1.b -Se gestiona como Variación IA para condiciones más estrictas, Variación IB para cambios en las condiciones de almacenamiento del principio activo, o Variación II para principio activo de biotecnológicos que no concuerdan con el protocolo de estabilidad aprobado.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Producto Terminado		N.A.	N.A.	N.A.	Cambio B.II.f.1 -Se gestiona como Variación IA para reducción, Variación IB para extensión utilizando datos en tiempo real o, Variación II para extensión de biotecnológicos que no concuerdan con el protocolo de estabilidad aprobado.	Cambio B.II.f.1 -Se gestiona como Variación IA para condiciones más estrictas, o Variación II para condiciones que no concuerdan con el protocolo de estabilidad aprobado.	Cambio B.II.b.1 -Se gestiona como Variación IB, para sitio donde ocurre cualquier operación de manufactura, o Variación II para sitio donde se requiere inspección inicial.	Cambio B.II.b.1 -Se gestiona como Variación IB, para sitio donde ocurre cualquier operación de manufactura, o Variación II para sitio donde se requiere inspección inicial.	Cambio B.II.b.1 -Se gestiona como Variación IB, para sitio donde ocurre cualquier operación de manufactura, o Variación II para sitio donde se requiere inspección inicial.	Cambio B.II.b.1 -Se gestiona como Variación IB, para sitio donde ocurre cualquier operación de manufactura, o Variación II para sitio donde se requiere inspección inicial.

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Regulación	Cambio o modificación en el nombre de producto	Cambio razón social de fabricante, titular o emparador	Cambio de titular	Cambio en periodo de vida útil	Cambio condiciones de almacenamiento	Sitio Adicional de Manufactura	Cambio sitio de fabricación - mismo país	Cambio de fabricante
FDA	Sí								
Changes to an Approved NDA or ANDA	Guidance for Industry	N.A.	N.A.	N.A.	-Se gestiona como Suplemento de Aprobación Previa, para estudios que no han sido aprobados en el nuevo registro sanitario o con datos de lotes piloto. -Se gestiona como Suplemento de cambios que serán efectuados en 30 días, para reducción de vida útil. -Se gestiona como Reporte Anual para extensión de la vida útil utilizando datos de estabilidad en tiempo real en lotes de comercialización.	-Se gestiona como Suplemento de Aprobación Previa	Se gestiona como Suplemento de Aprobación Previa para nuevo o diferente sitio de manufactura.	Se gestiona como Suplemento de Aprobación Previa	Se gestiona como Suplemento de Aprobación Previa
Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products	Guidance for Industry	N.A.	Se gestiona como Suplemento de cambios que serán implementados	N.A.	Se gestiona como Suplemento de Aprobación Previa	Se gestiona como Suplemento de Aprobación Previa	Se gestiona como Suplemento de Aprobación Previa	Se gestiona como Suplemento de Aprobación Previa	Se gestiona como Suplemento de Aprobación Previa

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Regulación	Cambio o modificación en el nombre de producto	Cambio razón social de fabricante, titular o empacador	Cambio de titular	Cambio en periodo de vida útil	Cambio condiciones de almacenamiento	Sitio Adicional de Manufactura	Cambio sitio de fabricación - mismo país	Cambio de fabricante
OMS	Sí								
Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotechnological products	Guideline								
Principio Activo		N.A.	N.A.	N.A.	Extensión/Reducción de vida útil -Requiere de aprobación de la AR	Adición o cambio (aumento o disminución del criterio de temperatura) / Adición de advertencia - Requiere de aprobación de la AR Eliminación de advertencia -Se debe notificar a AR	-Requiere de aprobación previa por parte de AR	N.A.	N.A.
Producto Terminado		N.A.	N.A.	N.A.	Extensión/Reducción de vida útil -Requiere de aprobación de la AR	Adición de condiciones de almacenamiento/Adición o eliminación de advertencias -Requieren de aprobación de la AR	-Requiere de aprobación previa de la AR	-Requiere de aprobación previa de la AR	N.A.

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de fabricante y país de origen	Cambio emparador primario	Cambio emparador secundario	Cambio de especificaciones	Cambio de metodología analítica	Cambio en proceso fabricación o controles durante el proceso	Cambio monografía e inserto	Cambio de información en etiquetado primario y secundario
Impacto en ciclo de vida del producto y gestiones que afectan comercialización	<p>*Caso de fabricación por terceros</p> <p>Impacto en fase de desarrollo e investigación, aprobación y comercialización</p> <p>-Este cambio podría restringir el suministro del producto.</p> <p>-Podría requerir solicitud de agotar inventario de insertos.</p>	<p>Impacto en fase de aprobación y comercialización</p> <p>-Este cambio podría restringir el suministro del producto.</p> <p>-Podría requerir solicitud de agotar inventario de empaques e inserto.</p>	<p>Impacto en fase de aprobación y comercialización</p> <p>-Este cambio podría restringir el suministro del producto.</p> <p>-Podría requerir solicitud de agotar inventario de empaques e inserto.</p>	<p>Cambio en fase de aprobación</p> <p>-Este cambio no impacta el suministro del producto.</p>	<p>Cambio en fase de aprobación</p> <p>-Este cambio no afecta el suministro del producto.</p>	<p>Cambio en fase de desarrollo e investigación y aprobación.</p> <p>-Este cambio no afecta el suministro del producto.</p>	<p>Impacto en fase de desarrollo e investigación, aprobación y comercialización</p> <p>-Se trabaja como notificación para mayoría de países.</p>	<p>Impacto en fase de aprobación y comercialización</p> <p>-Este cambio podría restringir el suministro del producto.</p> <p>-Podría requerir solicitud de agotar inventario.</p> <p>Cambio en información de Empaque Primario:</p> <p>-Legenda adicional: se podría imprimir con inkjet.</p> <p>-Etiqueta: se debe contar con estrategia apropiada para la implementación.</p> <p>Cambio en información de Empaque Secundario: razón social, condiciones de almacenamiento excepto vida útil.</p> <p>Si la cantidad de información que cambia es significativa, se debe contar con una estrategia apropiada para la implementación.</p>
AW								
<p>Cambios post registro en Aruba Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos</p> <p>No se cuenta con regulación vigente</p> <p>Solicitudes de agotar inventario son notificaciones</p>	<p>-Requiere de aprobación previa</p> <p>-Se gestiona como cambio postregistro</p>	<p>-Requiere de aprobación previa</p> <p>-Se gestiona como cambio postregistro</p>	<p>-Requiere de aprobación previa</p> <p>-Se gestiona como cambio postregistro</p>	<p>-Requiere de aprobación previa</p> <p>-Se gestiona como cambio postregistro</p>	<p>-Requiere de aprobación previa</p> <p>-Se gestiona como cambio postregistro</p>	<p>-Requiere de aprobación previa</p> <p>-Se gestiona como cambio postregistro</p>	<p>-Requiere de aprobación previa</p> <p>-Se gestiona como cambio postregistro.</p>	<p>-Requiere de aprobación previa</p> <p>-Se gestiona como cambio en información de etiquetado.</p>

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de fabricante y país de origen	Cambio empacador primario	Cambio empacador secundario	Cambio de especificaciones	Cambio de metodología analítica	Cambio en proceso fabricación o controles durante el proceso	Cambio monografía e inserto	Cambio de información en etiquetado primario y secundario
CR								
Medicamentos de síntesis química RTCA 11.03.59.11 Se requiere de aprobación de solicitudes de agotar inventario	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro. -Requiere de requisición.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio en información de etiquetado. -Se gestiona como cambio postregistro.
Medicamentos biotecnológicos RTCR 440:2010 Se requiere de aprobación de solicitudes de agotar inventario	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro Aplica también para el principio activo.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro Aplica también para el principio activo.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Requiere de requisición.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio en información de etiquetado.
CW								
Cambios post registro Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos No se cuenta con regulación vigente	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio en información de etiquetado.

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de fabricante y país de origen	Cambio empaecedor primario	Cambio empaecedor secundario	Cambio de especificaciones	Cambio de metodología analítica	Cambio en proceso fabricación o controles durante el proceso	Cambio monografía e inserto	Cambio de información en etiquetado primario y secundario
CU								
Medicamentos de síntesis química No se cuenta con regulación vigente Cuba cuenta con posibilidad de solicitud de agotar inventario	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio en información de etiquetado.
Medicamentos biotecnológicos No se cuenta con regulación vigente Cuba cuenta con posibilidad de solicitud de agotar inventario	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro Aplica también para el principio activo.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro Aplica también para el principio activo.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio en información de etiquetado.
DO								
Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos Reglamento de Medicamentos Resolución II Que establece los criterios de aplicación a los fines de optar por procedimiento de notificación sanitaria y renovación automática	N.A.	N.A.	N.A.	-Requiere de notificación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de notificación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro o nuevo registro sanitario	N.A.	N.A.
Listas de Requisitos	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario	-Requiere de aprobación previa a su implementación -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa a su implementación -Se gestiona como cambio postregistro	N.A.	N.A.	-Requiere de aprobación previa a su implementación -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa a su implementación -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio en información del etiquetado.

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de fabricante y país de origen	Cambio emparador primario	Cambio emparador secundario	Cambio de especificaciones	Cambio de metodología analítica	Cambio en proceso fabricación o controles durante el proceso	Cambio monografía e inserto	Cambio de información en etiquetado primario y secundario
Cambios post registro específicos para República Dominicana Solicitudes de agotar inventario requieren de aprobación de la Autoridad	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Medicamentos biotecnológicos Reglamento Técnico para el Registro Sanitario de Medicamentos Biotecnológicos Innovadores y No Innovadores para Uso Humano	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	-Requiere de aprobación previa a su implementación -Se gestiona como cambio postregistro	N.A.	N.A.
SV								
Medicamentos de síntesis química/biotecnológicos RTCA 11.03.53.11 Solicitud de agotar inventario se realiza lote a lote	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro. -Requiere de requisición.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio en información de etiquetado.
Medicamentos de síntesis química/biotecnológicos Guía DNM Solicitud de agotar inventario se realiza lote a lote	Rebalanceo de Fórmula -Requiere de aprobación previa -Se maneja como cambio postregistro	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de fabricante y país de origen	Cambio empaecedor primario	Cambio empaecedor secundario	Cambio de especificaciones	Cambio de metodología analítica	Cambio en proceso fabricación o controles durante el proceso	Cambio monografía e inserto	Cambio de información en etiquetado primario y secundario
GT								
Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos RTCA 11.03.59.11	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica también para el principio activo.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio en información de etiquetado.
Medicamentos biotecnológicos Norma Técnica 67-2019	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica para principio activo	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Aplica para principio activo	N.A.	N.A.
GY								
Medicamentos de síntesis química y medicamentos biotecnológicos No se cuenta con regulación vigente	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio en información de etiquetado.
HN								
Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos RTCA 11.03.59.11 Existe figura de solicitud de agotar inventario que requiere de aprobación previa de la Autoridad.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio en información de etiquetado.
HT								
JM								
Food and Drugs Regulations 1975	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Post Marketing Variations	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio en información de etiquetado.

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de fabricante y país de origen	Cambio emparador primario	Cambio emparador secundario	Cambio de especificaciones	Cambio de metodología analítica	Cambio en proceso fabricación o controles durante el proceso	Cambio monografía e inserto	Cambio de información en etiquetado primario y secundario
NI								
Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos RTCA 11.03.53:11 Solicitudes de agotar inventario requieren de aprobación de la Autoridad y se someten con el cambio	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio en información de etiquetado.
PA								
Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos Decreto 95-2019 Solicitud de agotar inventario requiere de aprobación previa de la Autoridad	N.A.	N.A.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	N.A.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa. -Se reacondiciona producto que no venga con el cambio implementado.
Cambios post registro específicos de Panamá Decreto 95-2019	N.A.	N.A.						
SR								
Cambios post registro en Suriname No se cuenta con regulación vigente	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio en información de etiquetado.

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de fabricante y país de origen	Cambio empaecedor primario	Cambio empaecedor secundario	Cambio de especificaciones	Cambio de metodología analítica	Cambio en proceso fabricación o controles durante el proceso	Cambio monografía e inserto	Cambio de información en etiquetado primario y secundario
SX								
Medicamentos de síntesis química y medicamentos biotecnológicos	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio en información de etiquetado.
No se cuenta con regulación vigente								
TT								
Cambios post registro de medicamentos de síntesis química y medicamentos biotecnológicos	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario. -Se somete durante reunión con la AR	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro. -Se somete durante reunión con AR	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro. -Se somete durante reunión con AR	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro. -Puede ser sometido en cualquier momento.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro. -Puede ser sometido en cualquier momento.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Puede ser sometido en cualquier momento.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro. -Puede ser sometido en cualquier momento.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio en información de etiquetado. -Se somete durante reunión con la AR
Todos los cambios post registro requieren de aprobación, pero el producto puede ser comercializado con un permiso especial de importación si el cambio ya se sometió a la AR								
EMA								
Commission Regulation N° 1234/2008								
Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, III and IV of Commission Regulation (EC) n° 1234/2008 of 24 November 2008 concerning examination of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures								

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de fabricante y país de origen	Cambio emparador primario	Cambio emparador secundario	Cambio de especificaciones	Cambio de metodología analítica	Cambio en proceso fabricación o controles durante el proceso	Cambio monografía e inserto	Cambio de información en etiquetado primario y secundario
Principio Activo	N.A.	N.A.	N.A.	Cambio B.I.b.1 -Se gestiona como Variación IA para disminución de límites de especificaciones, adición de parámetros o eliminación de parámetros no significativos; Variación IAin para disminución de límites de especificaciones; Variación IB para adición o reemplazo de parámetros resultantes de problemas de seguridad o calidad y en los que no se cuenta con método oficial; o Variación II para eliminación de parámetros con efecto significativo en la calidad o cambio en el rango de límites de aceptación.	Cambio B.I.b.2 -Se gestiona como Variación IA para cambios menores en el método, eliminación de métodos si ya existe un método alternativo aprobado; Variación IB para otros cambios como reemplazo o adición de métodos; o Variación II para cambios sustanciales o reemplazo de métodos de productos biotecnológicos.	Cambio B.I.a.2 - Cambio en el Proceso de Manufactura -Se gestiona como Variación IA para cambios menores, o Variación II para cambios sustanciales que pueden impactar la seguridad, calidad o eficacia tanto de principio activo de síntesis química como de biotecnológicos. Cambio B.I.a.4 Cambio en controles durante el proceso -Se gestiona como Variación IA para disminución de los límites, adición de un nuevo control dentro del proceso, o eliminar un control no significativo; Variación IB para adición o reemplazo de un control dentro del proceso debido a un problema de seguridad o calidad; o Variación II para aumento en los límites de controles que pueden tener efecto significativo en la calidad.	N.A.	N.A.
Producto Terminado	Cambio B.II.b.1 -Se gestiona como Variación IB, para sitio donde ocurre cualquier operación de manufactura, o Variación II para sitio donde se requiere inspección inicial.	Cambio B.II.b.1b -Se gestiona como Variación IAin	Cambio B.II.b.1a -Se gestiona como Variación IAin	Cambio B.II.d.1- Especificaciones -Se gestiona como Variación IA para disminución de los límites de las especificaciones, adición de un nuevo parámetro o eliminación de un parámetro no significativo; Variación IAin para disminución de límites para productos que requieren de liberación de lotes o para cumplir con monografías de la farmacoepa oficial; Variación IB para adición o reemplazo de especificaciones debido a un problema de seguridad o calidad; o Variación II para cambios fuera de los límites aprobados o eliminación de parámetros que tienen efecto significativo en la calidad.	Cambio B.II.d.2 -Se gestiona como Variación IA para cambios menores o eliminación de un método cuando otro alternativo ya está aprobado, actualización para cumplir con farmacoepas oficiales; Variación IB o cambios como reemplazo o adición de métodos; o Variación II para cambios sustanciales en el método analítico de biotecnológicos no cubiertos por el protocolo aprobado.	Cambio B.II.b.3 - Cambio en el Proceso de Manufactura -Se gestiona como Variación IA para cambios menores, Variación IB para cambios sustanciales en el proceso o para productos biotecnológicos que requerirán estudios de comparabilidad. Cambio B.II.b.5 - Cambio en controles durante el proceso -Se gestiona como Variación IA para disminución de límites, adición de nuevos o eliminación de controles dentro del proceso; Variación IB para adición o reemplazo de controles debido a problemas de calidad o seguridad; o Variación II para eliminación o aumento en los límites de los criterios de los controles dentro del proceso.	Cambio C.1.2 -Se gestiona como Variación IB cuando no se requiere de sometimiento de información adicional o Variación II cuando sí se requiera de sometimiento de información adicional del dossier.	Cambio C.1.2 -Se gestiona como Variación IB cuando no se requiere de sometimiento de información adicional o Variación II cuando sí se requiera de sometimiento de información adicional del dossier.

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de fabricante y país de origen	Cambio emparador primario	Cambio emparador secundario	Cambio de especificaciones	Cambio de metodología analítica	Cambio en proceso fabricación o controles durante el proceso	Cambio monografía e inserto	Cambio de información en etiquetado primario y secundario
FDA								
Changes to an Approved NDA or ANDA	Se gestiona como Suplemento de Aprobación Previa	N.A.	Se gestiona como Reporte Anual	Pueden gestionarse como: -Suplemento de Aprobación Previa, para aumento en límites de criterios de aceptación. -Reporte Anual, para cumplir con farmacopea y reducción de límite de criterios de aceptación.	Se gestiona como Suplemento de Aprobación Previa para cambios en métodos analíticos no farmacopéicos y métodos relacionados con pruebas de agentes adventicios.	Puede gestionarse como: -Suplemento de Aprobación Previa, para cambios que afecten la esterilidad, cambio de equipo de liofilización del producto terminado; o cualquier cambio en el proceso de procesamiento del intermediario final del principio activo. -Suplemento de cambios que serán implementados en 30 días, para cambios en la escala de producción y en procesos de despirogenización. -Reporte Anual, para cambios relacionados a variaciones en el equipo con mismo principio de operación.	Se gestiona como Suplemento de Aprobación Previa	-Se gestiona como Reporte Anual
Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products	Se gestiona como Suplemento de Aprobación Previa	Se gestiona como Suplemento de Aprobación Previa	Se gestiona como Reporte Anual	Se gestiona como Suplemento de Aprobación Previa	Se gestiona como Suplemento de Aprobación Previa	Se gestiona como Suplemento de Aprobación Previa	Se gestiona como Suplemento de Aprobación Previa	-Se gestiona como Reporte Anual

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de fabricante y país de origen	Cambio empaecedor primario	Cambio empaecedor secundario	Cambio de especificaciones	Cambio de metodología analítica	Cambio en proceso fabricación o controles durante el proceso	Cambio monografía e inserto	Cambio de información en etiquetado primario y secundario
OMS								
Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotechnological products								
Principio Activo	N.A.	N.A.	N.A.	Ampliación de criterio de aceptación -Requiere de aprobación de AR Disminución del límite del criterio de aceptación -Se debe notificar a AR	Eliminación/ Reemplazo/ Cambios de un método analítico -Requiere de aprobación de la AR Cambio de un método analítico no oficial a uno farmacopéico -Requiere de aprobación de la AR Adición de un nuevo método analítico -Se debe notificar a AR	Cambio en el equipo utilizado -Requiere de aprobación previa de la AR Cambios en los controles dentro del proceso -Adición/ Eliminación/ Disminución de límites de los controles -Se deben notificar a la AR -Ampliación de los límites de los controles/ Adición o reemplazo de controles del proceso como resultado de problemas de seguridad o calidad -Requieren de aprobación de la AR	N.A.	N.A.
Producto Terminado	N.A.	-Requiere de aprobación previa de la AR	-Se debe notificar a la AR.	Ampliación del límite del criterio de aceptación -Requiere de aprobación de la AR Disminución del límite del criterio de aceptación -Se debe notificar a la AR Cambio para cumplir con estándares farmacopéicos -Se debe notificar a la AR.	Eliminación/ Adición/ Reemplazo/ Cambios menores de un método analítico -Se deben notificar a la AR Cambio de un método no oficial a un método farmacopéico -Se debe notificar a AR.	Escalamiento del proceso de manufactura -Requiere de aprobación de la AR Adición o reemplazo de equipo -Puede requerir aprobación o de notificación a la AR. Adición de un nueva etapa en el proceso -Requiere de aprobación de la AR Disminución/Adición de límites de controles dentro del proceso -Se deben notificar a la AR Eliminación de controles dentro del proceso no significativos -Se deben notificar a la AR Eliminación/ Reemplazo/ Adición de controles que pueden impactar seguridad y calidad del producto terminado -Requieren de aprobación de la AR	N.A.	N.A.

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de información de seguridad del producto	Ampliación de indicaciones terapéuticas	Cambio de diseño de etiquetado 1' y 2'	Cambio de material o dimensiones de empaque 2'	Cambio de fabricante de solvente	Cambio material empaque primario/sist envase-cierre	Adición de nuevo empaque primario	Cambio de modalidad de venta
Impacto en ciclo de vida del producto y gestiones que afectan comercialización	Impacto en fase de aprobación y comercialización. -Alertas de seguridad se someten como notificación a la AR, sin embargo no necesariamente se implementará la información en el inserto de forma inmediata. -Podría requerir de solicitud de agotar inventario de insertos. Incluye actualizaciones en secciones de reacciones adversas, contraindicaciones y precauciones.	Impacto en fase de desarrollo e investigación, aprobación y comercialización -Implementación hasta que todos los países aprueben el cambio. -Se debe contar con una estrategia adecuada para su implementación.	Cambio en fase de aprobación y comercialización -Podría requerir solicitud de agotar inventario. -Cambio de posición de elementos del etiquetado requiere de notificación a la AR. -Agregar información a la etiqueta requiere de aprobación previa a la implementación del cambio. -Cambio de Pantone requiere de notificación a la AR.	Cambio en fase de aprobación -Se debe contar con estrategia adecuada para su implementación.	Impacto en fase de desarrollo e investigación, aprobación y comercialización. -Este cambio podrá restringir el suministro. -Podría requerir solicitud de agotar inventario de producto con antiguo fabricante de disolvente.	Impacto en fase de desarrollo e investigación, aprobación y comercialización -Podría requerir solicitud de agotar existencias	Impacto en fase de desarrollo e investigación, aprobación y comercialización -Podría requerir de solicitud de agotar inventario.	Cambio en fase de aprobación y comercialización -Podría restringir el suministro del producto. -Podría requerir solicitud de agotar inventario de empaques.
AW								
Cambios post registro en Aruba Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos No se cuenta con regulación vigente Solicitudes de agotar inventario son notificaciones	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de información de seguridad del producto	Ampliación de indicaciones terapéuticas	Cambio de diseño de etiquetado 1' y 2'	Cambio de material o dimensiones de empaque 2'	Cambio de fabricante de solvente	Cambio material empaque primario/sist envase-cierre	Adición de nuevo empaque primario	Cambio de modalidad de venta
CR								
Medicamentos de síntesis química RTCA 11.03.59:11 Se requiere de aprobación de solicitudes de agotar inventario	-Debe ser notificado antes de implementarse el cambio según RTCA. Pero sí requiere de aprobación previa según el Ministerio de Salud. -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro
Medicamentos biotecnológicos RTCR 440:2010 Se requiere de aprobación de solicitudes de agotar inventario	-Debe ser notificado antes de implementarse el cambio según RTCA. Pero sí requiere de aprobación previa según el Ministerio de Salud. -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro
CW								
Cambios post registro Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos No se cuenta con regulación vigente	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de información de seguridad del producto	Ampliación de indicaciones terapéuticas	Cambio de diseño de etiquetado 1' y 2'	Cambio de material o dimensiones de empaque 2'	Cambio de fabricante de solvente	Cambio material empaque primario/sist envase-cierre	Adición de nuevo empaque primario	Cambio de modalidad de venta
CU								
Medicamentos de síntesis química No se cuenta con regulación vigente Cuba cuenta con posibilidad de solicitud de agotar inventario	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro o nuevo registro sanitario	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro
Medicamentos biotecnológicos No se cuenta con regulación vigente Cuba cuenta con posibilidad de solicitud de agotar inventario	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro o nuevo registro sanitario	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro
DO								
Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos Reglamento de Medicamentos Resolución II Que establece los criterios de aplicación a los fines de optar por procedimiento de notificación sanitaria y renovación automática	N.A.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario	N.A.	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio, igual la Autoridad emite aprobación del cambio. -Se gestiona como cambio postregistro	N.A.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro o como nuevo registro sanitario, dependiendo de la magnitud del cambio	N.A.	N.A.
Listas de Requisitos	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa a su implementación -Se gestiona como cambio postregistro	N.A.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de información de seguridad del producto	Ampliación de indicaciones terapéuticas	Cambio de diseño de etiquetado 1' y 2'	Cambio de material o dimensiones de empaque 2'	Cambio de fabricante de solvente	Cambio material empaque primario/sist envase-cierre	Adición de nuevo empaque primario	Cambio de modalidad de venta
Cambios post registro específicos para República Dominicana Solicitudes de agotar inventario requieren de aprobación de la Autoridad	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Medicamentos biotecnológicos Reglamento Técnico para el Registro Sanitario de Medicamentos Biotecnológicos Innovadores y No Innovadores para Uso Humano	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
SV								
Medicamentos de síntesis química/biotecnológicos RTCA 11.03.59:11 Solicitud de agotar inventario se realiza lote a lote	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro
Medicamentos de síntesis química/biotecnológicos Guía DNM Solicitud de agotar inventario se realiza lote a lote	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de información de seguridad del producto	Ampliación de indicaciones terapéuticas	Cambio de diseño de etiquetado 1' y 2'	Cambio de material o dimensiones de empaque 2'	Cambio de fabricante de solvente	Cambio material empaque primario/sist emvase-cierre	Adición de nuevo empaque primario	Cambio de modalidad de venta
GT								
Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos RTCA 11.03.59:11	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro
Medicamentos biotecnológicos Norma Técnica 67-2019	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
GY								
Medicamentos de síntesis química y medicamentos biotecnológicos No se cuenta con regulación vigente	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro
HN								
Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos RTCA 11.03.59:11 Existe figura de solicitud de agotar inventario que requiere de aprobación previa de la Autoridad.	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro
HT								
JM								
Food and Drugs Regulations 1975	N.A.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario	-No requiere de aprobación previa, pero se debe notificar -Se gestiona como cambio postregistro	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Post Marketing Variations	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de información de seguridad del producto	Ampliación de indicaciones terapéuticas	Cambio de diseño de etiquetado 1' y 2'	Cambio de material o dimensiones de empaque 2'	Cambio de fabricante de solvente	Cambio material empaque primario/sist envase-cierre	Adición de nuevo empaque primario	Cambio de modalidad de venta
NI								
Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos RTCA 11.03.59.11 Solicitudes de agotar inventario requieren de aprobación de la Autoridad y se someten con el cambio	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro
PA								
Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos Decreto 95-2019 Solicitud de agotar inventario requiere de aprobación previa de la Autoridad	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio. -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro. -La implementación se gestiona con los apegos de inserto a Autoridades Estrictas.	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio. -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio, Autoridad emite aprobación del cambio. -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro o como nuevo registro sanitario	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	N.A.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro
Cambios post registro específicos de Panamá Decreto 95-2019	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
SR								
Cambios post registro en Suriname No se cuenta con regulación vigente	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de información de seguridad del producto	Ampliación de indicaciones terapéuticas	Cambio de diseño de etiquetado 1' y 2'	Cambio de material o dimensiones de empaque 2'	Cambio de fabricante de solvente	Cambio material empaque primario/sist envase-cierre	Adición de nuevo empaque primario	Cambio de modalidad de venta
SX								
Medicamentos de síntesis química y medicamentos biotecnológicos No se cuenta con regulación vigente	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de implementarse el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro
TT								
Cambios post registro de medicamentos de síntesis química y medicamentos biotecnológicos Todos los cambios post registro requieren de aprobación, pero el producto puede ser comercializado con un permiso especial de importación si el cambio ya se sometió a la AR	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Puede ser sometido en cualquier momento.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Se somete durante reunión con la AR	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Puede ser sometido en cualquier momento.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro. -Puede ser sometido en cualquier momento.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario. -Se somete durante reunión con la AR.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro. -Puede ser sometido en cualquier momento.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro. -Puede ser sometido en cualquier momento.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Puede ser sometido en cualquier momento.
EMA								
Commission Regulation N° 1234/2008								
Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, III and IV of Commission Regulation (EC) n° 1234/2008 of 24 November 2008 concerning examination of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures								

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de información de seguridad del producto	Ampliación de indicaciones terapéuticas	Cambio de diseño de etiquetado 1' y 2'	Cambio de material o dimensiones de empaque 2'	Cambio de fabricante de solvente	Cambio material empaque primario/sist envase-cierre	Adición de nuevo empaque primario	Cambio de modalidad de venta
Principio Activo	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Producto Terminado	Cambio C.14 -Se gestiona como Variación II	Cambio C.16 -Se gestiona como Variación IB para eliminación de indicación o Variación II para adición o modificación de indicaciones.	N.A.	Cambio B.II.e.5 -Se gestiona como Variación IA para eliminación de un tamaño de empaque, Variación IAin para cambios dentro del rango de tamaños de empaque, Variación IB para cambio fuera del rango de tamaños de empaque aprobados.	N.A.	Cambio B.II.e.1.a - Cambio en la composición cuali-cuantitativa -Se gestiona como Variación IA para formas farmacéuticas sólidas, Variación IB para formas farmacéuticas semisólidas y líquidas no estériles o Variación II para formas farmacéuticas estériles y productos biotecnológicos o cuando el cambio se hace a un empaque menos protector donde habrán cambios en las condiciones de almacenamiento y/o habrá reducción de la vida útil. Cambio B.II.e.1.b - Cambio en el tipo de envase -Se gestiona como Variación IB para formas farmacéuticas sólidas, semisólidas y líquidas no estériles, Variación IA cuando se elimine del empaque que no provoque la eliminación de una presentación o farmacéuticas o Variación II cuando se trate de formas farmacéuticas estériles o productos biotecnológicos.	Cambio B.II.e.1.b - Cambio en el tipo de envase -Se gestiona como Variación IB para formas farmacéuticas sólidas, semisólidas y líquidas no estériles, Variación IA cuando se elimine del empaque que no provoque la eliminación de una presentación o farmacéuticas o Variación II cuando se trate de formas farmacéuticas estériles o productos biotecnológicos.	N.A.

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de información de seguridad del producto	Ampliación de indicaciones terapéuticas	Cambio de diseño de etiquetado 1' y 2'	Cambio de material o dimensiones de empaque 2'	Cambio de fabricante de solvente	Cambio material empaque primario/sist envase-cierre	Adición de nuevo empaque primario	Cambio de modalidad de venta
FDA								
Changes to an Approved NDA or ANDA	-Se gestiona como Suplemento de cambios que serán ejecutados	-Se gestiona como Suplemento de Aprobación Previa	-Se gestiona como Reporte Anual	-Se gestiona como Suplemento de cambios que serán implementados en 30 días para productos estériles. -Se gestiona como Suplemento de cambios que serán efectuados para productos no estériles, a menos que se consideren como cambio mayor. -Se gestiona como Reporte Anual para formas farmacéuticas sólidas no estériles.	N.A.	-Se gestiona como Suplemento de Aprobación Previa para empaques que no brindan misma protección que el aprobado. -Se gestiona como Suplemento de cambios que serán implementados en 30 días para empaques no afectan la calidad del producto. -Se gestiona como Reporte Anual, para productos sólidos orales y líquidos no estériles que tengan las mismas o mejores propiedades protectoras.	N.A.	N.A.
Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products	-Se gestiona como Suplemento de cambios que serán ejecutados	-Se gestiona como Suplemento de Aprobación Previa	-Se gestiona como Reporte Anual	-Se gestiona como Suplemento de cambios que serán implementados en 30 días para productos estériles. -Se gestiona como Suplemento de cambios que serán efectuados para productos no estériles, a menos que se consideren como cambio mayor. -Se gestiona como Reporte Anual para formas farmacéuticas sólidas no estériles.	N.A.	-Se gestiona como Suplemento de Aprobación Previa para empaques que no brindan misma protección que el aprobado. -Se gestiona como Suplemento de cambios que serán implementados en 30 días para empaques no afectan la calidad del producto. -Se gestiona como Reporte Anual, para productos sólidos orales y líquidos no estériles que tengan las mismas o mejores propiedades protectoras.	N.A.	N.A.

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de información de seguridad del producto	Ampliación de indicaciones terapéuticas	Cambio de diseño de etiquetado 1' y 2'	Cambio de material o dimensiones de empaque 2'	Cambio de fabricante de solvente	Cambio material empaque primario/sist envase-cierre	Adición de nuevo empaque primario	Cambio de modalidad de venta
OMS								
Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products								
Principio Activo	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Producto Terminado	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Cambio en el lugar de fabricación (misma compañía) -Se debe notificar a la AR.	Modificación del sistema envase-cierre -Podría requerir de aprobación o de notificación a la AR. Eliminación de un sistema envase-cierre -Se debe notificar a la AR.	N.A.	N.A.

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de excipientes	Ampliación de presentación comercial	Cambio de rep. legal o prof. responsable	Cambio de principio activo, sales, fuerza o forma farmacéutica	Descontinuación de presentaciones registradas	Cambio del banco de células maestro, cepa de trabajo y sustratos biológicos	Cambio método de caracterización de principio activo	Cambio o ampliación de distribuidor
Impacto en ciclo de vida del producto y gestiones que afectan comercialización	Impacto en fase de desarrollo e investigación, aprobación y comercialización. -Este cambio podría restringir el suministro del producto. -Podría requerir de solicitud de agotar inventario de empaques, si los excipientes están declarados en los mismos.	Impacto en fase de aprobación y comercialización -No genera restricción en el suministro.	Cambio en fase de aprobación -Este cambio no genera restricción en suministro del producto. -Son cambios administrativos ante la AR.	Impacto en fase de desarrollo e investigación, aprobación y comercialización De manera general, requiere de nuevo registro sanitario.	Impacto en fase de aprobación y comercialización -Podría requerir solicitud de agotar existencias Se debe constatar que no existe producto en algunos de los establecimientos de la cadena de suministro.	Cambio en fase de desarrollo e investigación y aprobación -No genera impacto en el suministro del producto.	Cambio en fase de desarrollo e investigación y aprobación -Este cambio no genera restricciones en el suministro del producto.	Cambio en fase de aprobación y comercialización -Este cambio es de índole administrativa. -Podría ampliar o cambiar la cadena de suministro del producto.
AV								
Cambios post registro en Aruba Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos No se cuenta con regulación vigente Solicitudes de agotar inventario son notificaciones	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario	-Requiere de notificación a la AR. -Se gestiona como cambio postregistro.	N.A.	N.A.	-Requiere de notificación a la AR -Se gestiona como cambio postregistro

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de excipientes	Ampliación de presentación comercial	Cambio de rep. legal o prof. responsable	Cambio de principio activo, sales, fuerza o forma farmacéutica	Descontinuación de presentaciones registradas	Cambio del banco de células maestro, cepa de trabajo y sustratos biológicos	Cambio método de caracterización de principio activo	Cambio o ampliación de distribuidor
CR								
Medicamentos de síntesis química RTCA 11.03.59:11 Se requiere de aprobación de solicitudes de agotar inventario	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Si la fórmula del producto es declarada en el empaque o inserto, se requerirá solicitud de agotar inventario.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario.	-No requiere de aprobación previa pero debe ser notificado -Se gestiona como cambio postregistro	N.A.	N.A.	-No requiere de aprobación previa, debe ser notificado. -Se gestiona como cambio postregistro
Medicamentos biotecnológicos RTCR 440:2010 Se requiere de aprobación de solicitudes de agotar inventario	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Si la fórmula del producto es declarada en el empaque o inserto, se requerirá solicitud de agotar inventario.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de la renovación -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, debe ser notificado -Se gestiona como cambio postregistro
CW								
Cambios post registro Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos No se cuenta con regulación vigente	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario	-Requiere de notificación a la AR. -Se gestiona como cambio postregistro.	N.A.	N.A.	-Requiere de notificación a la AR -Se gestiona como cambio postregistro

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de excipientes	Ampliación de presentación comercial	Cambio de rep. legal o prof. responsable	Cambio de principio activo, sales, fuerza o forma farmacéutica	Descontinuación de presentaciones registradas	Cambio del banco de células maestro, cepa de trabajo y sustratos biológicos	Cambio método de caracterización de principio activo	Cambio o ampliación de distribuidor
CU								
Medicamentos de síntesis química No se cuenta con regulación vigente Cuba cuenta con posibilidad de solicitud de agotar inventario	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario	-No requiere de aprobación previa pero debe ser notificado -Se gestiona como cambio postregistro	N.A.	N.A.	-No requiere de aprobación previa, debe ser notificado -Se gestiona como cambio postregistro
Medicamentos biotecnológicos No se cuenta con regulación vigente Cuba cuenta con posibilidad de solicitud de agotar inventario	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario	-No requiere de aprobación previa, pero debe ser notificado antes de la renovación -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-No requiere de aprobación previa, debe ser notificado -Se gestiona como cambio postregistro
DO								
Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos Reglamento de Medicamentos Resolución 11 Que establece los criterios de aplicación a los fines de optar por procedimiento de notificación sanitaria y renovación automática	-Requiere de aprobación previa -Si el cambio se realiza para transformar la biodisponibilidad, se gestiona como New License -Si el cambio no transforma la biodisponibilidad, se gestiona como TRIC	N.A.	-Requiere de aprobación previa. -Se envía un nuevo poder especial para el nuevo representante legal	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario	N.A.	N.A.	N.A.	-Requiere de aprobación previa. -Se envía un nuevo poder especial para el nuevo representante legal
Listas de Requisitos	-Requiere de aprobación previa a su implementación -Se gestiona como cambio postregistro	Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se envía un nuevo poder especial para el nuevo representante legal	N.A.	-Requiere de notificación previa a la implementación -Se gestiona como cambio postregistro.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	N.A.

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de excipientes	Ampliación de presentación comercial	Cambio de rep. legal o prof. responsable	Cambio de principio activo, sales, fuerza o forma farmacéutica	Descontinuación de presentaciones registradas	Cambio del banco de células maestro, cepa de trabajo y sustratos biológicos	Cambio método de caracterización de principio activo	Cambio o ampliación de distribuidor
Cambios post registro específicos para República Dominicana Solicitudes de agotar inventario requieren de aprobación de la Autoridad	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Medicamentos biotecnológicos Reglamento Técnico para el Registro Sanitario de Medicamentos Biotecnológicos Innovadores y No Innovadores para Uso Humano	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
SV								
Medicamentos de síntesis química/ biotecnológicos RTCA 11.03.59:11 Solicitud de agotar inventario se realiza lote a lote	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario	-No requiere de aprobación previa pero debe ser notificado -Se gestiona como cambio postregistro	N.A.	N.A.	-No requiere de aprobación previa, debe ser notificado -Se gestiona como cambio postregistro
Medicamentos de síntesis química/biotecnológicos Guía DNM Solicitud de agotar inventario se realiza lote a lote	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de excipientes	Ampliación de presentación comercial	Cambio de rep. legal o prof. responsable	Cambio de principio activo, sales, fuerza o forma farmacéutica	Descontinuación de presentaciones registradas	Cambio del banco de células maestro, cepa de trabajo y sustratos biológicos	Cambio método de caracterización de principio activo	Cambio o ampliación de distribuidor
GT								
Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos RTCA 11.03.59:11	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario.	-No requiere de aprobación previa pero debe ser notificado -Se gestiona como cambio postregistro	N.A.	N.A.	-No requiere de aprobación previa, debe ser notificado -Se gestiona como cambio postregistro
Medicamentos biotecnológicos Norma Técnica 67-2019	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
GY								
Medicamentos de síntesis química y medicamentos biotecnológicos No se cuenta con regulación vigente	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario	-Requiere de notificación a la AR. -Se gestiona como cambio postregistro.	N.A.	N.A.	-Requiere de notificación a la AR -Se gestiona como cambio postregistro
HN								
Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos RTCA 11.03.59:11 Existe figura de solicitud de agotar inventario que requiere de aprobación previa de la Autoridad.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario	-No requiere de aprobación previa pero debe ser notificado -Se gestiona como cambio postregistro	N.A.	N.A.	-No requiere de aprobación previa, debe ser notificado -Se gestiona como cambio postregistro
HT								
JM								
Food and Drugs Regulations 1975	N.A.	N.A.	N.A.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Post Marketing Variations	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	N.A.	N.A.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona a través de solicitud de cambio ante la AR.

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de excipientes	Ampliación de presentación comercial	Cambio de rep. legal o prof. responsable	Cambio de principio activo, sales, fuerza o forma farmacéutica	Descontinuación de presentaciones registradas	Cambio del banco de células maestro, cepa de trabajo y sustratos biológicos	Cambio método de caracterización de principio activo	Cambio o ampliación de distribuidor
NI								
Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos RTCA 11.03.53:11 Solicitudes de agotar inventario requieren de aprobación de la Autoridad y se someten con el cambio	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario	-No requiere de aprobación previa pero debe ser notificado -Se gestiona como cambio postregistro	N.A.	N.A.	-No requiere de aprobación previa, debe ser notificado -Se gestiona como cambio postregistro
PA								
Medicamentos de síntesis química y biotecnológicos Decreto 95-2019 Solicitud de agotar inventario requiere de aprobación previa de la Autoridad	N.A.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro		N.A.	-No requiere de aprobación previa pero debe ser notificado el cambio -Se gestiona como cambio postregistro	N.A.	N.A.	-No requiere de aprobación previa, debe ser notificado -Se gestiona como cambio postregistro
Cambios post registro específicos de Panamá Decreto 95-2019	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
SR								
Cambios post registro en Suriname No se cuenta con regulación vigente	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario	-Requiere de notificación a la AR. -Se gestiona como cambio postregistro.	N.A.	N.A.	-Requiere de notificación a la AR -Se gestiona como cambio postregistro

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de excipientes	Ampliación de presentación comercial	Cambio de rep. legal o prof. responsable	Cambio de principio activo, sales, fuerza o forma farmacéutica	Descontinuación de presentaciones registradas	Cambio del banco de células maestro, cepa de trabajo y sustratos biológicos	Cambio método de caracterización de principio activo	Cambio o ampliación de distribuidor
SX								
Medicamentos de síntesis química y medicamentos biotecnológicos No se cuenta con regulación vigente	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario	-Requiere de notificación a la AR. -Se gestiona como cambio postregistro.	N.A.	N.A.	-Requiere de notificación a la AR -Se gestiona como cambio postregistro
TT								
Cambios post registro de medicamentos de síntesis química y medicamentos biotecnológicos Todos los cambios post registro requieren de aprobación, pero el producto puede ser comercializado con un permiso especial de importación si el cambio ya se sometió a la AR	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro -Puede ser sometido en cualquier momento.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro. -Puede ser sometido en cualquier momento.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como nuevo registro sanitario -Se somete durante reunión con la AR.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona como cambio postregistro. -Puede ser sometido en cualquier momento.	N.A.	N.A.	-Requiere de aprobación previa -Se gestiona a través de solicitud de cambio ante la AR. -Puede ser sometido en cualquier momento.
EMA								
Commission Regulation N° 1234/2008				-Se gestiona como Extension of marketing authorization		-Se gestiona como Extension of marketing authorization		
Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, III and IV of Commission Regulation (EC) n° 1234/2008 of 24 November 2008 concerning examination of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures								

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de excipientes	Ampliación de presentación comercial	Cambio de rep. legal o prof. responsable	Cambio de principio activo, sales, fuerza o forma farmacéutica	Descontinuación de presentaciones registradas	Cambio del banco de células maestro, cepa de trabajo y sustratos biológicos	Cambio método de caracterización de principio activo	Cambio o ampliación de distribuidor
Principio Activo	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Cambio B.I.a.1e -Se gestiona como Variación II.	N.A.	N.A.
Producto Terminado	Cambio B.II.a.3 -Se gestiona como Variación IA cuando se aumente o reduzca los componentes del sistema de sabor o coloración o cualquier otro ajuste menor en la composición cuantitativa de los excipientes; Variación IA in cuando se agregue, elimine o reemplace componente del sistema de sabor o coloración, Variación IB cuando se reemplace un excipiente por otro excipiente comparable y en una cantidad similar o como Variación II cuando se realicen cambios cuali-cuantitativos en uno o más excipientes que podría impactar la seguridad, calidad o eficacia, cambios de excipientes relacionados con productos biotecnológicos o , cambios que sea apoyado por un estudio de bioequivalencia o cualquier cambio de excipiente de origen animal o humano que requiera de datos de seguridad ante agentes virales.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de excipientes	Ampliación de presentación comercial	Cambio de rep. legal o prof. responsable	Cambio de principio activo, sales, fuerza o forma farmacéutica	Descontinuación de presentaciones registradas	Cambio del banco de células maestro, cepa de trabajo y sustratos biológicos	Cambio método de caracterización de principio activo	Cambio o ampliación de distribuidor
FDA								
Changes to an Approved NDA or ANDA	Se gestiona como Suplemento de Aprobación Previa	-Se gestiona como Suplemento de cambios que serán implementados en 30 días, para unidosis -Se gestiona como Reporte Anual, para productos multidosis, sólidos, no estériles	N.A.	N.A.	N.A.	Se gestiona como Annual Report	N.A.	N.A.
Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products	Se gestiona como Suplemento de Aprobación Previa	-Se gestiona como Suplemento de cambios que serán implementados en 30 días, para unidosis -Se gestiona como Reporte Anual, para productos multidosis, sólidos, no estériles	N.A.	N.A.	N.A.	Se gestiona como Annual Report	N.A.	N.A.

Tabla III. Datos comparativos de las regulaciones y experiencias durante el sometimiento relativas a cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS (continuación).

País	Cambio de excipientes	Ampliación de presentación comercial	Cambio de rep. legal o prof. responsable	Cambio de principio activo, sales, fuerza o forma farmacéutica	Descontinuación de presentaciones registradas	Cambio del banco de células maestro, cepa de trabajo y sustratos biológicos	Cambio método de caracterización de principio activo	Cambio o ampliación de distribuidor
OMS								
Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products								
Principio Activo	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Nuevo Banco de Células Maestro -Requiere de aprobación previa de la AR Nuevo Banco de Células de Trabajo -Debe ser notificado a la AR.	N.A.	N.A.
Producto Terminado	N.A.	N.A.	N.A.	-Requiere de aprobación de la AR.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

La ICH en su guía *Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management Q12* (2017), recomienda el siguiente diagrama para decidir el tipo de cambio en las Condiciones Establecidas (ECs, por sus siglas en inglés) ante las Autoridades Regulatoras.

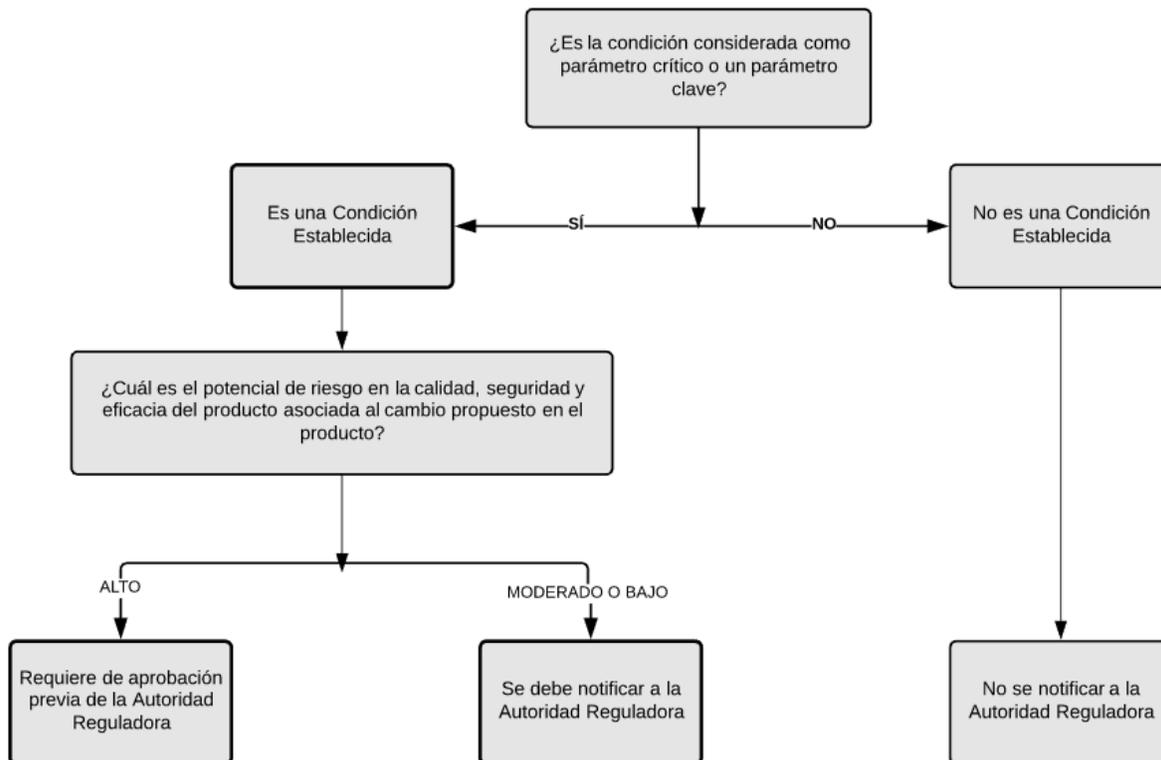


Figura 2. Diagrama de clasificación del tipo de cambio postregistro de las condiciones establecidas ante las Autoridades Regulatoras según la ICH.

Modificado de International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. (2017). *Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management Q12*. Disponible en:

https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q12/Q12_Draft_Guideline_Step2_2017_1116.pdf

En la misma guía de la ICH mencionada anteriormente, se recomienda la presentación de un Protocolo de Manejo de Cambios Postregistro (PACMP, por sus

siglas en inglés) y/o de Manejo de Ciclo de Vida del Producto (PLCM, por sus siglas en inglés), cuyas características se presentan en la Tabla III.

Tabla IV. Diferencias entre el Protocolo de Manejo de Cambios Postregistro (PACMP) o de Manejo de Ciclo de Vida del Producto (PLCM) según la guía *Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management Q12 (2017)* de la ICH.

	Protocolo de Manejo de Cambios Postregistro (PACMP)	Manejo de Ciclo de Vida de Productos (PLCM)
Definición	Herramienta regulatoria que describe cambios postregistro relacionados con datos químicos, de manufactura y control del producto	Documento que detalla el plan específico del manejo del ciclo de vida del producto, propuesto por el titular
Sometimiento ante Autoridades Regulatorias	<ol style="list-style-type: none"> 1-Sometimiento del Protocolo previo a su ejecución 2-Ejecución de cambios de acuerdo con el protocolo y sometimiento de resultados a la Autoridad Regulatoria 	Se somete con cambios postregistro para producto en los que la definición de ECs puede facilitar el manejo de cambios
Elementos que lo conforman	<ul style="list-style-type: none"> - Descripción de los cambios y su justificación - Lista de estudios y ensayos por realizar para evaluar el impacto del cambio propuesto - Discusión sobre la estrategia de control aprobada - Datos de soporte de experiencias anteriores con el mismo o productos similares - Categoría de reporte del cambio ante la AR 	<ul style="list-style-type: none"> - Resumen de la estrategia de control del producto - Condiciones Establecidas - Categoría de reporte para ECs aprobadas - PACMPs - Compromisos post aprobación relacionados con datos químicos, de manufactura y de control

	Protocolo de Manejo de Cambios Postregistro (PACMP)	Manejo de Ciclo de Vida de Productos (PLCM)
	- Compromiso de verificación continua de que los cambios no afectarán la calidad del producto	
Tipos	<ul style="list-style-type: none"> - PACMP de uno o más cambios para un producto - PACMP amplios: <ul style="list-style-type: none"> o Uno o más cambios que se implementarán en varios productos o Uno o más cambios que se implementará en varios productos en múltiples sitios 	No especificado en la guía

Por último, se presenta el proceso de presentación de ambos documentos detallados en la tabla anterior según lo descrito en la guía *Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management Q12 (2017)* de la ICH.

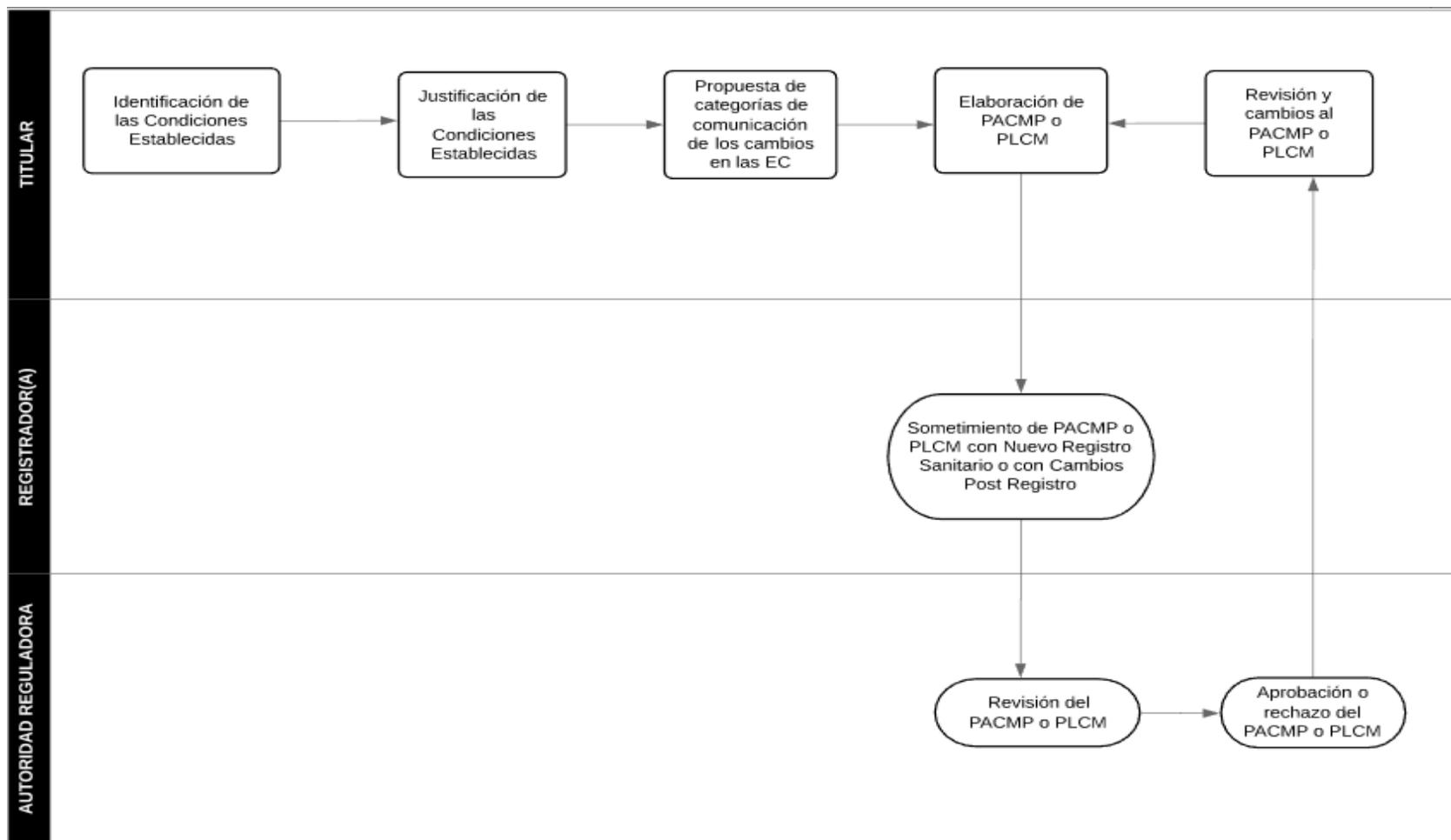


Figura 3. Proceso de presentación de Protocolo de Manejo de Cambios Postregistro (PACMP) o de Manejo de Ciclo de Vida del Producto (PLCM) según la guía *Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management Q12* (2017) de la ICH.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, es posible comparar los cambios postregistro comunes para la región de Centroamérica y el Caribe, según la legislación vigente de cada país y las regulaciones o guías de autoridades internacionales estrictas, como la EMA y la FDA, o con lineamientos propuestos por la OMS.

Inicialmente se compararon los tipos de cambios postregistro de las Autoridades Reguladoras analizadas y su forma de interpretación, de manera que se facilite la comprensión de la clasificación según cada Autoridad consultada, tal y como se muestra en la Tabla II.

De acuerdo con la Tabla II, se puede concluir que dentro de la categoría de cambios que requieren de aprobación previa por parte de la Autoridad Reguladora según la regulación de CAC y las guías de la OMS y la ICH, existe una similitud con las categorías Variación II, Extensión de Autorización de Comercialización según la regulación de la EMA y el Suplemento de Aprobación Previa y el Suplemento de cambios que se implementarán en 30 días según las guías de la FDA (OMS, 2017; ICH, 2017; EC, 2013; FDA, 2004).

Asimismo, la categoría de cambios que requieren de notificación a la Autoridad Reguladora previa a la implementación según la regulación de CAC y las guías de la OMS y la ICH, también se asemejan a las categorías propuestas de Variación IA, Variación IAin y Variación IB de la EMA, y el Suplemento de cambios que se implementarán y el Reporte Anual de la FDA (OMS, 2017; ICH, 2017; EC, 2013; FDA, 2004).

Cambios postregistro comunes para la región de Centroamérica y el Caribe

Los cambios post registro discutidos a continuación se refieren a los comunes que tiene Centroamérica y El Caribe como región, según lo expuesto en la Tabla III.

Cambio o modificación en el nombre del producto

Según las legislaciones de los países revisados, para el cambio o modificación en el nombre comercial del producto, este cambio postregistro requiere de aprobación previa de la Autoridad Reguladora para ser implementado. Lo cual facilita los procesos regulatorios que se realicen en la compañía, debido a que no existen diferencias entre países. Además, no existen diferencias en la interpretación de este cambio por parte de las Autoridades Reguladoras de la región.

El mismo no tiene correspondencia con la regulación de la EMA, según la normativa de esta Autoridad Reguladora, este cambio debe ser comunicado como una Variación IAin, lo que quiere decir que es un cambio que debe ser comunicado inmediatamente y que no genera impacto o un impacto mínimo en la calidad seguridad y eficacia del producto (EC, 2013). Este cambio se encuentra contemplado en las guías de la FDA ni de la OMS. Asimismo, este cambio tiene un impacto en las fases de aprobación y de comercialización del producto, pues cierta información del dossier del producto cambiaría y tanto la publicidad como el registro en otros mercados se verán impactados, respectivamente.

Cambio de razón social del titular, fabricante o empacador

Para los países de CAC, este cambio postregistro requiere de aprobación previa de la AR para su implementación en el producto, excepto para República Dominicana donde este cambio requiere de notificación previa a la implementación según Resolución N° 000011 de 2017, sin embargo, la Autoridad Reguladora de este país interpreta que este cambio requiere de aprobación previa antes de ser implementado.

Este cambio post registro no tiene correspondencia con la regulación de la EMA, cuando el cambio de razón social es del titular, el mismo se clasifica como Variación IAin, y si el cambio aplica para el fabricante tanto del producto terminado como del principio activo, se clasifica como Variación IA, por lo que el titular del producto tendría 12 meses después de la implementación del cambio para notificar a la AR (EC, 2013). Sin embargo, este cambio se gestiona ante la FDA como un

Suplemento que debe ser sometido al menos 30 días de la implementación del cambio en el producto (FDA, 2004; FDA, 1997). De manera que no existe semejanza en la clasificación de esta modificación al registro sanitario entre estas Autoridades y las AR de CAC.

Asimismo, este cambio tiene un impacto en las fases de aprobación y de comercialización del producto, pues parte de la información del dossier del producto cambiaría y tanto la publicidad como el registro en otros mercados se verán impactados, respectivamente.

El cambio de razón social del titular, fabricante o emparador puede restringir el suministro del producto a los pacientes que lo requieran, pues el material de empaque del producto comercial deberá cambiar en su etiquetado, por lo que es de suma importancia la planeación de los procesos regulatorios, de manera que se posea una estrategia regulatoria que no afecte el suministro, y en caso de que la aprobación de este cambio no ocurra de manera oportuna en los países de CAC, una posible estrategia para solventar el riesgo de suplido sería re-empacar el producto con un nuevo material de empaque que declare la nueva información aprobada.

Cambio de titular del producto

Según las legislaciones de los países de CAC, para el cambio de titular del producto, este requiere de aprobación previa de la Autoridad Reguladora para ser implementado, lo cual facilita los procesos regulatorios que se realicen en la compañía, debido a que no existen diferencias en la interpretación de esta modificación entre países.

Esta modificación al registro sanitario no tiene correspondencia con la regulación de la EMA. Tampoco se encuentra contemplado en las guías de la FDA ni de la OMS consultadas. Asimismo, este cambio tiene un impacto en las fases de aprobación y de comercialización del producto, pues parte de la información del dossier del producto cambiaría y tanto la publicidad como el registro en otros mercados se verán impactados, respectivamente.

Al igual que el cambio postregistro anterior, el cambio de titular del producto puede restringir el suministro del mismo, pues el material de empaque del producto comercial deberá cambiar en su etiquetado, lo que recalca la importancia de la estrategia regulatoria para evitar restricciones en el acceso del producto, y en caso de que la aprobación de este cambio no ocurra de manera oportuna en los países de CAC, una posible estrategia para solventar el riesgo de suministro sería re-empacar el producto con un nuevo material de empaque que declare la nueva información aprobada.

Cambio en el periodo de vida útil

El cambio en el periodo de vida útil del producto terminado requiere de aprobación previa por parte de la Autoridad Reguladora de cada país de CAC. El mismo es aplicable a principios activos de productos biotecnológicos en Guatemala, Costa Rica, Cuba y Panamá. No existe diferencias en la interpretación del cambio por parte de las AR de CAC.

Esta modificación corresponde según regulaciones de la EMA a: Variación IA para reducción del periodo de vida útil, Variación IB (Procedimiento *Wait, Tell and Do*) para extensión en el periodo de vida útil basados en estudio de estabilidad a largo plazo o tiempo real, o a Variación II para extensión del periodo de vida útil de principios activos biotecnológicos que posee estudios de estabilidad que no concuerdan con el protocolo de estabilidad aprobado en el registro sanitario. Por lo tanto, la EMA posee tres escenarios lo cual facilitaría el proceso de comunicación y aprobación del cambio al tratarse de reducciones o extensiones del periodo de vida útil siempre cuando se cuente con los estudios de estabilidad a largo plazo, a diferencia de las Autoridades Reguladoras de CAC, las cuales no discriminan entre los distintos cambios englobados dentro del título “Cambio en el periodo de vida útil” (EC, 2013).

El cambio en el periodo de vida útil de producto comercial cuyo principio activo se obtiene por síntesis química se encuentra tipificado en las guías de la FDA como: Suplemento de Aprobación Previa para estudios de estabilidad que no han sido aprobados en el NDA o estudios realizados con lotes piloto de producto,

Suplemento de Cambios Implementados en 30 días para reducción de vida útil, y como Reporte Anual utilizando estudios de estabilidad realizados con lotes de comercialización en tiempo real. En el caso de productos biotecnológicos, el cambio se clasifica como Suplemento de Aprobación Previa (FDA, 2004; FDA, 1997).

Según la guía de la OMS, tanto para el producto terminado como para el principio activo (en el caso de productos biotecnológicos), la extensión o reducción del periodo de vida útil requiere de aprobación previa por parte de la AR (OMS, 2017). Por lo que en este caso, la regulación de CAC, coincidiría con la propuesta de la OMS.

Los cambios de vida útil son cambios post registro que pueden restringir el suministro del producto comercial, aunque no es un cambio que afecte los proyectos de empaque del producto, por agilidad logística y comercial el producto comercializado debe poseer las mismas características para toda la región, por lo que este cambio impone un reto regulatorio importante ya que se impactan las fases de aprobación y de comercialización del producto, y al ser dependientes de Autoridades Regulatoras diferentes con distintos procesos internos y tiempos de revisión y aprobación, los productos pueden verse en alto riesgo de suplido, lo cual no solo impacta negativamente el negocio, sino también la capacidad de los pacientes de acceder a los productos.

Cambio en las condiciones de almacenamiento

Los cambios en las condiciones de almacenamiento de los productos requieren de aprobación previa de la Autoridad Regulatora competente en cada país de CAC, antes de la implementación del cambio, por lo que no existen diferencias en la interpretación del mismo. El cambio en las condiciones de almacenamiento es aplicable a principios activos de productos biotecnológicos en Guatemala, Costa Rica, Cuba y Panamá.

Según la regulación vigente de la EMA, el cambio en las condiciones de almacenamiento se clasifica como: Variación IA, cuando se cambia a condiciones de almacenamiento más estrictas; y Variación II para condiciones de

almacenamiento que no coinciden con las condiciones aprobadas en el registro sanitario. El mismo escenario aplica para el principio activo de los productos biotecnológicos. Cabe destacar que la EMA posee dos escenarios distintos para este cambio postregistro, mientras que las Autoridades Reguladoras de CAC no diferencian entre los distintos cambios en las condiciones de almacenamiento, ya sea cambios a condiciones más estrictas o a condiciones que no coinciden con las aprobadas (por ejemplo, condiciones menos estrictas) (EC, 2013).

En el caso de la FDA se gestiona el cambio en las condiciones de almacenamiento como un Suplemento de Aprobación Previa, tanto para medicamentos de síntesis química como medicamentos biotecnológicos (FDA, 2004; FDA, 1997). Por lo que en este caso específico, existiría semejanza en la clasificación de esta modificación post registro entre la existente en FDA y la de las Autoridades de CAC.

Según la guía de la OMS, se tienen dos escenarios: para el principio activo, para adición o cambios (por ejemplo, aumento o disminución del criterio de temperatura) el cambio requiere de aprobación de la AR, o si el cambio es eliminación de advertencias, la gestión de esta modificación se realizaría mediante notificación a la AR; para el producto terminado, tanto la adición de condiciones de almacenamiento como la eliminación de advertencias requiere de aprobación previa de la AR (OMS, 2017).

Este cambio postregistro puede restringir el suministro de los productos, pues genera un cambio en el etiquetado del producto y existen diferencias en los periodos de tiempo que pueden tardar las Autoridades Reguladoras de CAC en aprobar los cambios, por lo que se debe tener una estrategia regulatoria que permita la implementación del cambio y la aprobación en tiempos lo más cercanos entre sí, posibles, de manera que los pacientes puedan tener acceso ininterrumpido a los productos.

Asimismo, el cambio en las condiciones de almacenamiento del producto impacta en las fases de: investigación y desarrollo del producto, pues requiere de la ejecución de los estudios de estabilidad; aprobación, pues habrán cambios en

documentos regulatorios relacionados a las nuevas o actualizadas condiciones de almacenamiento propuestas por el titular del producto; y la fase de comercialización, ya que podría modificarse las condiciones y controles durante la cadena de suministro del producto.

Sitio adicional de manufactura

Sitios adicionales de manufactura del producto terminado no están regulados en la regulación de la mayoría de países de CAC, pues los cambios que se definen en las regulaciones son cambios de sitio de manufactura, pero no sitios adicionales sin que se elimine el sitio de fabricación original. Los únicos dos países que permiten varios sitios de manufactura del producto terminado bajo el mismo registro sanitario son Cuba, El Salvador, Aruba, Curacao, Jamaica y Trinidad y Tobago, por lo que esta variación en ambos países se puede gestionar como un cambio postregistro que agregar varios orígenes del producto dentro de un mismo número de registro sanitario, sin embargo, en el resto de países de CAC, sitios adicionales de manufactura requerirán de nuevos registros sanitarios de manera que se pueda suplir de producto procedente de distintos sitios de manufactura. Destacándose de esta manera, la diferencia en la interpretación de este cambio en 6 de los países de CAC.

En la regulación de la EMA, los sitios adicionales de manufactura de producto terminado están definidos como Variación IB para cualquier sitio donde se realice cualquier operación de manufactura del producto, o como Variación II para sitios de manufactura donde se requiera realizar inspección inicial antes de comenzar con las operaciones, y ambos tipos de variación aplican también para fabricantes adicionales del principio activo (EC, 2013). Por lo que la regulación de CAC difiere con la regulación de la EMA sobre esta modificación al registro sanitario.

En el caso de la FDA, el mismo se gestiona como Suplemento de Aprobación previa, tanto para producto de síntesis química como para medicamentos biotecnológicos (FDA, 2004; FDA, 1997).

Según los lineamientos de la OMS, un sitio adicional de manufactura, tanto del principio activo como del producto terminado, es un cambio mayor que requiere de aprobación previa de la AR. Por lo que en este caso habría semejanza en los tipos de cambio según lo regulado por FDA y CAC y las propuestas de la OMS.

Sitios adicionales de manufactura son cambios postregistro que impactan el ciclo de vida del producto, desde la fase de investigación y desarrollo al llevarse a cabo operaciones de manufactura del producto en instalaciones distintas a las del producto aprobado en el registro original; en la fase de aprobación debido a que se requiere en el caso de CAC el sometimiento y aprobación de un registro sanitario nuevo, a excepción de Cuba y El Salvador; y en la fase de comercialización, pues este cambio postregistro puede restringir el suministro de producto, porque el suministro del producto podría ser de uno o varios sitios de manufactura, y si el sitio de manufactura adicional es el que dará el suministro principal o único por un periodo de tiempo determinado, esto significaría desabastecimiento y falta de acceso del medicamento a los pacientes que lo requieran.

Cambio de fabricante o cambio de fabricante y de país de origen (en caso de fabricación por terceros)

Estos cambios postregistro, en caso de la regulación de CAC, se engloban bajo un mismo título. De manera similar a sitios adicionales de manufactura, si realmente es un cambio de un fabricante por otro, esto se manejaría como una modificación postregistro el cual requerirá de aprobación previa de la AR para su implementación, pero si el cambio es en realidad es un fabricante adicional, el cambio se gestionaría al igual que un sitio adicional de manufactura según lo mencionado anteriormente.

La regulación de la EMA aborda esta modificación al igual a lo mencionado anteriormente para sitio adicional de manufactura. Por lo que, en este caso tampoco existe coincidencia entre la regulación de CAC y de la EMA para estos cambios postregistro.

En el caso de las guías de la FDA, estos cambios se gestionarían como Suplementos de Aprobación Previa, tanto para medicamentos de síntesis química como para medicamentos biotecnológicos (FDA, 2004; FDA, 1997).

Estos cambios post registro no están definidos dentro de la guía de la OMS (OMS, 2017).

Esta variación al registro sanitario puede restringir el abastecimiento del producto comercial, pues si el cambio no es aprobado con agilidad en la mayoría de países de la región, la comercialización del mismo no podrá ser posible pues no se contará con el permiso correspondiente para hacerlo. Además, al haber cambio en el etiquetado del producto, si el cambio debe ser implementado de manera inmediata, se deberá reacondicionar el producto para cumplir con requisitos de etiquetado en los países que aprueben el cambio, o solicitar la aprobación de agotar inventario del producto del fabricante anterior.

Este cambio impacta el ciclo de vida del producto en la misma forma que lo hace el sitio adicional de manufactura.

Cambio en el sitio de fabricación dentro de un mismo país

Las diferencias de este cambio postregistro respecto con los mencionados anteriormente son: no se define que la fabricación sea realizada por un tercero o por el titular del producto, y que, al realizarse la fabricación dentro de un mismo país, los estudios de estabilidad no necesariamente sufrirán cambios.

En este caso las gestiones en CAC como en la EMA, la FDA y las recomendadas en las guías de la OMS, son iguales a las mencionadas para los dos cambios anteriores.

El impacto de este cambio en el ciclo de vida del producto es el mismo que el impacto generado en los dos cambios mencionados anteriormente.

Cambio de emparador primario

El cambio de emparador primario debe ser comunicado a las Autoridades Regulatoras de CAC y se requiere de su aprobación para ser implementado, sin

embargo, si se recibirá producto acondicionado en su empaque primario por dos empaques distintos, el cambio en realidad deberá ser gestionado como un nuevo registro sanitario. Esta modificación al registro sanitario no tiene coincidencia con la regulación de la EMA, la cual lo establece como una Variación Iain (EC, 2013).

En cuanto a la FDA, el cambio de empaque primario se comunica a través de un Suplemento de Aprobación Previa (FDA, 2004). Por lo que, en este caso existe semejanza entre la legislación de los países de CAC y la FDA.

La guía de la OMS recomienda que este cambio postregistro sea comunicado y aprobado por la AR antes de su implementación (OMS, 2017).

Los cambios de empaque primario podrían restringir el suministro del producto debido a que en caso de que este sea diferente al fabricante del producto a granel, esta información debe declararse en el etiquetado del producto comercial, lo que podría ocasionar desabastecimiento del medicamento. Para prevenir el desabastecimiento de productos debido a este cambio, se podría recurrir a solicitudes de agotar inventario con el empaque primario anterior. Según lo anterior, se evidencia impacto en las fases de aprobación y de comercialización del producto pues este cambio requiere de la aprobación de las Autoridades Reguladoras para que se permita la comercialización del medicamento acondicionado en su empaque primario por el nuevo empaque, y en el caso de CAC, por diferencias en los tiempos de aprobación es posible que sea necesario solicitar el agotamiento de inventario para que los pacientes obtengan el medicamento oportunamente.

Cambio de empaque secundario

Este cambio requiere de la aprobación de la AR para ser implementado, según la legislación vigente en los países de CAC, y de igual forma si se recibirá producto acondicionado en su empaque secundario por dos empaques distintos, el cambio en realidad deberá ser gestionado como un nuevo registro sanitario. Este cambio no presenta semejanza con el tipo de cambio de la EMA, como Variación

IAin, ni con el de la FDA el cual se comunica como Reporte Anual (EC, 2013; FDA, 2004).

Según la guía de la OMS, el cambio de empacador secundario al ser un cambio menor se debería notificar a la Autoridad Reguladora, pero no requiere de aprobación previa a su implementación (OMS, 2017).

Esta modificación al registro sanitario puede restringir el suministro del producto, pues si este es distinto al fabricante del producto entonces deberá ser declarado en la etiqueta del producto, y al requerir de aprobación previa a su implementación en el producto comercial y debido a las diferencias en el momento de aprobación de la AR, el producto podría desabastecerse en algunos mercados. Para evitar esto, se podría necesitar de solicitud de agotar inventario del producto anterior, de manera que el suministro se mantenga para continuar con el tratamiento de los pacientes.

Cambio o actualización de las especificaciones del producto terminado

Los cambios o actualización de las especificaciones del producto terminado requieren de aprobación de la Autoridad Reguladora previa a su implementación en los países de CAC, excepto en República Dominicana donde el cambio se notifica a la AR (Resolución N° 000011, 2017).

Este cambio postregistro no presenta semejanzas con la regulación de la EMA, pues ante esta Autoridad el cambio se puede clasificar como: Variación IA cuando se disminuyen los límites de las especificaciones o cuando se adicionan o eliminan parámetros no significativos; Variación IA para disminución en los límites de especificaciones de productos que requieren de liberación de lotes o que requieren cumplir con monografías oficiales; Variación IB cuando se adicionan o reemplazan parámetros resultantes de problemas de calidad o seguridad y que no cuentan con un método de análisis oficial; y Variación II en caso de cambios fuera de los límites aprobados o eliminación de parámetros que tienen un efecto significativo en la calidad del producto (EC, 2013).

En las guías de la FDA, la modificación en las especificaciones puede gestionarse como Suplemento de Aprobación Previa, en el caso de productos

biotecnológicos, y como Suplemento de Aprobación Previa en caso de aumento en los límites de los criterios de aceptación o como Reporte Anual cuando se reduce el límite en los criterios de aceptación o cuando el cambio se realiza para cumplir con métodos oficiales, en el caso de medicamentos de síntesis química (FDA, 2004; FDA, 1997).

La guía de la OMS propone la notificación a la AR como forma de comunicación del cambio postregistro, específicamente para los siguientes casos: ampliación del límite de los criterios de aceptación, disminución del límite de los criterios de aceptación, y cambios para cumplir con estándares farmacopéicos.

Esta modificación al registro sanitario no genera impacto en el ciclo de vida del producto ni en el suministro de este, sin embargo, este cambio post registro genera cambios en secciones del dossier del producto y debe ser tomado en cuenta en la estrategia de sometimiento de cambios post registro, de manera que no se vea afectado el sometimiento de otros cambios o de renovaciones del registro sanitario.

Cambio o actualización en la metodología analítica

Los cambios o actualización de la metodología analítica del producto terminado requieren de aprobación de la Autoridad Reguladora previa a su implementación en los países de CAC, excepto en República Dominicana donde el cambio se notifica a la AR (Resolución N° 000011, 2017).

En cuanto a la regulación de la EMA, el cambio o actualización de la metodología analítica se puede clasificar como: Variación IA cuando se trata de cambios menores o eliminación de un método analítico cuando se encuentra otro ya aprobado, o cuando se realiza la actualización para cumplir con una farmacopea oficial; Variación IB cuando se realicen cambios como reemplazo o adición de métodos analíticos; y Variación II cuando se realicen cambios sustanciales en los métodos analíticos de productos biotecnológicos no cubiertos por el protocolo aprobado en el registro sanitario (EC, 2013). Por lo que no existe semejanza entre la legislación de CAC y la regulación de la EMA para este cambio postregistro.

Según las guías de la FDA, esta modificación al registro sanitario se gestiona mediante un Suplemento de Aprobación Previa (FDA, 2004). Por lo que, en este caso existiría semejanza en el tipo de modificación según la legislación vigente en los países de CAC.

De acuerdo con la guía de la OMS, este cambio debe ser notificado a la Autoridad Reguladora y especifica los siguientes cambios: eliminación o adición o reemplazo de un método analítico, cambio menor en un método analítico y cambio de un método no oficial a un método farmacopéico (OMS, 2017).

Esta variación no genera impacto en el ciclo de vida del producto ni en el suministro de este, sin embargo, la misma genera cambios en secciones del dossier del producto y debe ser tomado en cuenta en la estrategia de sometimiento de cambios postregistro, de manera que no se vea afectado el sometimiento de otros cambios o de renovaciones del registro sanitario.

Cambios en el proceso de fabricación o en los controles durante el proceso

Estos cambios aplican específicamente para productos biotecnológicos. En los países de CAC el cambio se debe comunicar a la AR y debe ser aprobado por la misma para su implementación. En Guatemala, Costa Rica, Cuba y Panamá este cambio postregistro aplica también para el principio activo del producto. A excepción de República Dominicana, donde lo regulado es que según la magnitud del cambio, este podría requerir un nuevo registro sanitario según el Decreto 246-06, en realidad la AR lo interpreta como un cambio postregistro que requiere de su aprobación.

Según la regulación de la EMA, esta modificación al registro sanitario se encuentra descrita de la siguiente manera (EC, 2013):

- Cambio en el proceso de manufactura del principio activo: los cambios menores se gestionan como Variación IA o como Variación II para cambios sustanciales que pueden impactar la seguridad, calidad o eficacia del producto.
- Cambio en los controles dentro del proceso del principio activo: se gestiona como Variación IA cuando se disminuyan los límites de

aceptación, adición de un nuevo control dentro del proceso, o eliminación de un control no significativo; Variación IB para adición o reemplazo de un control dentro del proceso debido a un problema de seguridad o calidad; o Variación II para aumento en los límites de controles que pueden tener efecto significativo en la calidad.

- Cambio en el proceso de manufactura del producto terminado: se gestiona como Variación IA cuando se trate de cambios menores, Variación IB para cambios menores de una solución oral acuosa, o Variación II para cambios sustanciales en el proceso para productos biotecnológicos que requerirán estudios de comparabilidad.
- Cambio en los controles dentro del proceso del producto terminado: se gestiona como Variación IA la disminución de límites de aceptación, adición de nuevos o eliminación de controles dentro del proceso; Variación IB para adición o reemplazo de controles debido a problemas de calidad o seguridad; o Variación II para eliminación o aumento en los límites de los criterios de los controles dentro del proceso.

Por lo que no existe semejanza entre lo regulado en los países de CAC y la regulación de la EMA para esta modificación.

De acuerdo con las guías de la FDA, este cambio postregistro se gestiona mediante un Suplemento de Aprobación Previa, tanto para cambios en el proceso de manufactura y de controles durante el proceso del principio activo como del producto terminado (FDA, 2004; FDA, 1997).

Asimismo, la guía de la OMS especifica distintos cambios incluidos dentro de este título:

- Relacionados con el principio activo:
 - Cambio que deben ser notificados a la AR: adición, eliminación o disminución de límites de los controles.
 - Cambios que requieren de aprobación previa de la AR para ser implementados: cambio en el equipo utilizado y ampliación de

los límites de los controles, adición o reemplazo de controles del proceso como resultado de problemas de seguridad o calidad.

- Relacionados con el producto terminado:
 - Cambios que requieren de notificación a la AR: disminución o adición de límites de controles dentro del proceso; eliminación, reemplazo o adición de controles que pueden impactar seguridad y calidad del producto terminado.
 - Cambios que requieren de aprobación previa de la AR para ser implementados: escalamiento del proceso de manufactura, adición de una nueva etapa en el proceso, eliminación o reemplazo o adición de controles que pueden impactar seguridad y calidad del producto terminado.

Este cambio no genera impacto en el ciclo de vida del producto ni en el suministro de este, sin embargo, sí genera cambios en la fase de investigación y desarrollo y en la fase de aprobación al haber cambios en secciones del dossier del producto, por lo que debe ser tomado en cuenta en la estrategia de sometimiento de cambios postregistro, de manera que no se vea afectado el sometimiento de otros cambios o de renovaciones del registro sanitario.

Cambio en la monografía e inserto del producto

Los cambios en la monografía e inserto del producto requieren de aprobación previa en los países de CAC.

De acuerdo con la regulación de la EMA, este cambio podría gestionarse ante la EMA como una Variación IB cuando no se requiere de sometimiento de información adicional o Variación II cuando sí se requiera de sometimiento de información adicional del dossier. (EC, 2013). Por lo que la regulación en CAC no presenta semejanza con la Regulación de la EMA.

Según la guía de FDA, esta modificación se gestiona mediante un Suplemento de Aprobación Previa, por lo que la regulación en CAC sí se asemeja con la regulación de esta AR (FDA, 1997).

El mismo impacta en el ciclo de vida del producto en las fases de aprobación y de comercialización, pues la monografía e inserto debe ser sometido a las Autoridades Regulatoras para ser aprobado y posteriormente implementarse en el producto comercial, lo que podría afectar el suministro del producto, como se mencionará a continuación.

El cambio en la información de la monografía e inserto puede restringir el suministro del producto en el mercado, esto debido a que el cambio se implementa hasta contar con la aprobación de todos los países de la región, por lo que cuando existen diferencias en los tiempos de aprobación del cambio podría ser necesario contar con una estrategia apropiada para evitar el desabastecimiento del producto.

Cambio en la información del etiquetado del empaque primario y del empaque secundario

Estos cambios postregistro requieren de aprobación previa de la Autoridad Reguladora para su implementación en el producto, en los países de CAC.

Al igual que el cambio discutido anteriormente, el cambio en la información del etiquetado del empaque primario y del empaque secundario se gestiona ante la EMA como una Variación IB cuando no se requiere de sometimiento de información adicional o Variación II cuando sí se requiera de sometimiento de información adicional del dossier. (EC, 2013). Por lo que la regulación en CAC presenta diferencias respecto con la Regulación de la EMA.

En el caso de la FDA, esta modificación al registro sanitario se gestiona mediante un Reporte Anual, por lo que no presenta semejanza con lo definido en la regulación de CAC (FDA, 2004). En los lineamientos de la OMS esta variación no está definida.

Este cambio postregistro impacta en las fases de aprobación y de comercialización del producto, pues se requiere de la aprobación de cada AR para

su implementación en el producto comercial, por lo que esto podría restringir el suministro del medicamento en el mercado por lo que se debe contar con estrategias como solicitar agotar inventario con los empaques previos al cambio, cuando la cantidad de información que cambia en el etiquetado es significativa, entre otras opciones podría realizarse impresión de la información con máquina inkjet, cuando sea permitido por el país importador.

Cambio o actualización de la información de seguridad del producto

Esta modificación al registro sanitario no requiere de aprobación previa de la Autoridad Reguladora para su implementación, por lo que con la notificación del cambio es permitida la implementación en todos los países de la región, excepto en República Dominicana donde se debe tener de aprobación previa de la AR para implementar el cambio. Además, la Autoridad Reguladora de Costa Rica interpreta que este cambio requiere de aprobación, a diferencia de lo estipulado en su regulación.

En el caso de la EMA, según su regulación el cambio en la información de seguridad del producto se gestiona como Variación II. Por lo que no hay semejanza con el tipo de modificación en CAC.

Según las guías de la FDA, la actualización en la información de seguridad del producto se gestiona mediante un Suplemento de cambios que serán efectuados (FDA, 2004; FDA, 1997). En este caso sí existe semejanza entre la regulación de la FDA y la regulación de CAC.

Semejante el cambio discutido anteriormente, la OMS no define este cambio postregistro en su guía.

El cambio en la información de seguridad del producto impacta en la fase de comercialización, porque este cambio en la información de seguridad será reflejado en la información contenida en el inserto del producto comercial, por lo que puede que sea necesario como en el caso de Costa Rica y Panamá que se deba contar con una estrategia apropiada para incluir la información actualizada en el inserto.

Sin embargo, en los demás países de CAC no genera restricciones en el suministro del producto.

Ampliación de las indicaciones terapéuticas

La ampliación de las indicaciones terapéuticas de un producto requiere de aprobación previa por parte de todas las Autoridades Reguladoras de CAC para ser implementada. Sin embargo, en Jamaica según lo estipulado en el *Food and Drugs Act* de 1975, esta modificación requiere de un nuevo registro sanitario, aunque la AR interpreta este cambio como un cambio postregistro que requiere de aprobación previa.

Según la regulación de la EMA, esta modificación se puede clasificar como Variación IB cuando se eliminan indicaciones o como Variación II cuando se adicionen o cambien las indicaciones terapéuticas del producto (EC, 2013). En el caso de la FDA, el cambio se gestiona mediante un Suplemento de Aprobación Previa (FDA, 2004; FDA, 1997).

Por lo que la regulación en CAC presenta semejanzas con lo estipulado en las guías de la FDA, mas no con las regulación de la EMA.

La guía de la OMS relacionada con cambios postregistro no incluye la ampliación de indicaciones terapéuticas.

Esta variación al registro sanitario impacta el ciclo de vida del producto en las fases de aprobación, pues los estudios clínicos que dan soporte científico la nueva indicación debe ser evaluado y aprobado por parte de las AR, y en la fase de comercialización pues los estudios clínicos post de las nuevas indicaciones se llevan a cabo una vez que el registro inicial fue aprobado y ya el producto se encuentra posicionado en el mercado, y las campañas de información científica sobre la nueva indicación se iniciarán.

La ampliación de indicaciones terapéuticas, al ser implementada en el inserto del producto comercial, puede restringir el suministro del producto, debido a que el cambio debería ser implementado cuando todos los países de CAC aprueben el cambio postregistro, por lo que es posible que se deba recurrir a una estrategia

apropiada o a solicitar agotamiento de inventario con el inserto anterior, de manera que el suministro del medicamento no sea interrumpido y los pacientes puedan recibir su tratamiento, y todavía más para aquellos pacientes que recibirán el tratamiento para la nueva indicación terapéutica.

Cambio en el diseño del etiquetado del empaque primario y del empaque secundario

Esta modificación debe ser notificada a las Autoridades Reguladoras de CAC antes de su implementación, pero no requiere de aprobación previa, siempre y cuando sean cambios en la posición o diseño de los elementos del etiquetado, pero si el cambio incluye adición de información en el etiquetado del producto, entonces el cambio requerirá de aprobación previa de la AR para ser implementado. Un ejemplo claro de este cambio post registro sería el cambio en el Pantone del etiquetado.

A diferencia del resto de los países de CAC, en Jamaica lo regulado en el *Food and Drugs Act (1975)* es que el cambio requiere de un nuevo registro sanitario, sin embargo, la AR del país lo interpreta actualmente como un cambio post registro que requiere de aprobación previa. República Dominicana es un país en el que esta modificación se notifica, pero su AR emite una aprobación de la misma.

En la regulación de la EMA ni en la guía de la OMS se contempla este cambio postregistro, sin embargo, la en las guías de la FDA esta variación se gestiona mediante un Reporte Anual (FDA, 2004; FDA, 1997). Por lo que la regulación en CAC se asemeja con lo estipulado por la FDA, pues el cambio no requiere de aprobación por parte de la AR.

El mismo no genera un impacto en el ciclo de vida, pero sí genera modificaciones en la fase de aprobación debido a que el nuevo diseño de empaque deberá ser incluido en el dossier del producto que posee la AR y en la comercialización.

Cambio en el material de empaque o en las dimensiones del empaque secundario

Este cambio no requiere de aprobación de la AR pero sí de notificación, previo a su implementación en el producto comercial, para todos los países de CAC.

Según la regulación de la EMA, esta modificación se gestiona como: Variación IA cuando se elimine un tamaño de empaque, Variación IAIN para cambios dentro del rango de tamaños de empaque aprobados, o como Variación IB para cambio fuera del rango de tamaños de empaque aprobados (EC, 2013). Por lo que sí existe coincidencia entre ambas regulaciones de CAC y de la EMA.

Según las guías de la FDA, el cambio se puede gestionar mediante: Se gestiona como Suplemento de Cambios que serán implementados en 30 días, para productos estériles; Suplemento de Cambios que serán implementados para productos no estériles, a menos que se consideren como cambio mayor, o Reporte Anual para formas farmacéuticas sólidas no estériles (FDA, 2004; FDA, 1997).

El cambio en el material de empaque o en las dimensiones del empaque secundario es un cambio no genera impacto en el ciclo de vida del producto, pero genera cambios en la fase de aprobación pues se debe presentar la notificación a la AR para ser archivada junto con el dossier del producto.

Cambio de fabricante de disolvente

El cambio de fabricante del disolvente es aplicable para productos que requieran de reconstitución para ser administrados a los pacientes y que incluyan el disolvente para ser reconstituidos. En la región de CAC, este cambio requiere de aprobación previa de la Autoridad Reguladora para ser implementado en el producto terminado. Aunque existe la posibilidad de gestionarse como un nuevo registro sanitario, de manera que se pueda tener en el mercado el producto con dos fabricantes distintos del disolvente.

Esta modificación al registro sanitario no se encuentra definida en la regulación de la EMA ni en las guías de la FDA, sin embargo, la OMS recomienda que este cambio sea notificado a la AR competente antes de ser implementado (OMS, 2017).

El cambio de fabricante de disolvente genera un impacto en las fases de investigación y desarrollo debido a que se fabricará el disolvente en un sitio de manufactura distinto, este disolvente requerirá de estudios de estabilidad y de

sometimiento de documentos técnicos a la AR competente, sin embargo, este cambio podría tratarse en realidad de un sitio adicional de manufactura del disolvente, por lo que podría requerir la gestión de un nuevo registro sanitario pues la regulación en CAC no admite sitios adicionales para fabricación de disolventes; en la fase de aprobación pues la documentación del cambio debe ser sometida y aprobada por cada AR; y en la fase de comercialización pues el abastecimiento del producto se puede ver en riesgo si el cambio postregistro no ha sido aprobado en todo CAC o cuando la diferencia en los tiempos de aprobación de las distintas AR no sucede de manera similar para permitir que el producto con el cambio sea comercializado y distribuido para uso de los pacientes.

Cambio en el material del empaque primario o del sistema cierre-envase

El cambio en el material del empaque primario o del sistema cierre-envase requiere de aprobación previa de la Autoridad Reguladora para ser implementado en el producto terminado, según la regulación en CAC.

Según la EMA el cambio puede ser de dos tipos:

- Cambio en la composición cuali-cuantitativa: se gestiona como Variación IA para formas farmacéutica sólidas, Variación IB para formas farmacéuticas semisólidas y líquidas no estériles o Variación II para formas farmacéuticas estériles y productos biotecnológicos o cuando el cambio se hace a un empaque menos protector donde habrá cambios en las condiciones de almacenamiento y/o habrá reducción de la vida útil (EC, 2013).
- Cambio en el tipo de envase: se gestiona como Variación IB para formas farmacéuticas sólidas, semisólidas y líquidos no estériles, Variación IA cuando se elimine del empaque que no provoque la eliminación de una presentación o FF o Variación II cuando se trate de formas farmacéuticas estériles o productos biotecnológicos (EC, 2013).

Por lo que existe diferencia entre los tipos de cambio ante la AR según la regulación en CAC y en la EMA.

Esta variación al registro sanitario no se encuentra definida en las guías de la OMS ni de la FDA.

Este cambio postregistro impacta en el ciclo de vida del producto en las fases de investigación y desarrollo debido a que se fabricará el producto con un material de empaque primario distinto, por lo que se requerirá de estudios de estabilidad y de sometimiento de documentos técnicos a la AR competente; en la fase de aprobación pues la documentación del cambio debe ser sometida y aprobada por cada AR; y en la fase de comercialización pues el abastecimiento del producto se puede ver en riesgo si la modificación no ha sido aprobada en todo CAC o cuando la diferencia en los tiempos de aprobación de las distintas AR no sucede de manera similar para permitir que el producto con el cambio implementado sea comercializado y distribuido para uso de los pacientes.

Adición de nuevo empaque primario

La adición de un nuevo empaque primario requiere de aprobación previa de la Autoridad Reguladora para ser implementado en el producto terminado, según la regulación de los países de CAC.

Ante la EMA, esta variación al registro sanitario se puede gestionar de la siguiente manera: Variación IB para formas farmacéuticas sólidas, semisólidas y líquidos no estériles, Variación IA cuando se elimine del empaque que no provoque la eliminación de una presentación o FF o Variación II cuando se trate de formas farmacéuticas estériles o productos biotecnológicos (EC, 2013). Por lo que existe diferencia en el tipo de variación ante las Autoridades Reguladoras según la regulación de CAC y la regulación de la EMA.

En el caso de la FDA y de la OMS, este cambio no se encuentra definido en sus guías.

La adición de un nuevo empaque primario impacta en ciclo de vida del producto en las fases de investigación y desarrollo, debido a que como el empaque está en contacto directo con el producto se va a requerir de nuevos estudios de estabilidad; en la fase de aprobación, pues la AR deberá evaluar y aprobar el

cambio; y en la fase de comercialización pues podría existir la posibilidad que se necesite solicitar agotamiento de inventario con el empaque primario anterior o incluso podría existir riesgo en el abastecimiento del producto terminado si la aprobación del nuevo empaque primario no ocurre en periodos de tiempo similares en los países de CAC.

Cambio de modalidad de venta

El cambio en la modalidad de venta requiere de aprobación de las Autoridades Reguladoras de cada país de CAC para ser implementado en el producto comercial.

La regulación de la EMA ni las guías de la FDA o la OMS contemplan el cambio de modalidad de venta del producto.

Esta variación al registro sanitario no genera impacto en el ciclo de vida del producto, pero si generaría cambios en la fase de aprobación, pues además del cambio en el certificado de registro sanitario, se debería implementar el cambio en el etiquetado del producto donde se declara la nueva modalidad de venta. Si el cambio se implementara para todos los países, entonces podría haber impacto en la fase de comercialización debido a que la aprobación del cambio podría tardarse en algunos países y retrasar así la implementación del cambio en los empaques, sin embargo, para evitar esta situación, se debe contar con una estrategia apropiada o solicitar agotamiento del inventario existente del producto con la modalidad de venta anterior.

Cambio de excipientes

El cambio de excipientes del producto requiere de aprobación previa de la Autoridad Reguladora en cada país de CAC, excepto en República Dominicana donde si el cambio en los excipientes modifica la biodisponibilidad del medicamento, entonces se deberá presentar un nuevo registro sanitario, pero si el cambio no modifica la biodisponibilidad entonces se gestiona como cambio postregistro al igual que en el resto de CAC (Decreto 246-06, 2006), sin embargo, la AR de República Dominicana lo interpreta únicamente como cambio y no se gestiona un nuevo

registro sanitario.. Además, Panamá sí especifica dentro de su regulación, el cambio en el saborizante, colorante o excipientes que no alteren el principio, similar a la regulación de la EMA, como se mencionará a continuación (Decreto Ejecutivo N°95, 2019).

Según la regulación de la EMA, el cambio se podría gestionar como:

- Variación IA: cuando se aumente o reduzca los componentes del sistema de sabor o coloración o cualquier otro ajuste menor en la composición cuantitativa de los excipientes.
- Variación IAin cuando se agregue, elimine o reemplace componente del sistema de sabor o coloración.
- Variación IB cuando se reemplace un excipiente por otro excipiente comparable y en una cantidad similar.
- Variación II cuando se realicen cambios cuali-cuantitativos en uno o más excipientes que podría impactar la seguridad, calidad o eficacia, cambios de excipientes relacionados con productos biotecnológicos o, cambios que sea apoyado por un estudio de bioequivalencia o cualquier cambio de excipiente de origen animal o humano que requiera de datos de seguridad ante agentes virales.

Según la guía de la FDA, esta modificación al registro sanitario se gestiona mediante un Suplemento de Aprobación Previa (FDA, 1997). Por lo que la regulación en CAC presenta semejanza con la guía de la FDA, pero no con la regulación de la EMA, pues esta última tipifica de manera distinta este cambio.

La OMS no contempla este cambio postregistro en su guía.

El cambio en los excipientes genera impacto en el ciclo de vida del producto en la fase de investigación y desarrollo, pues este cambio tendrá como finalidad optimizar la formulación o alguna característica biofarmacéutica del producto, lo cual además, requerirá de estudios de estabilidad; en la fase de aprobación debido a que el producto con el cambio en los excipientes no deberá ser comercializado hasta que se obtenga la aprobación de la AR y se plasme dicho cambio en la fórmula

cuali-cuantitativa que se declara en el certificado de registro sanitario; y en la fase de comercialización porque el producto con el cambio no podrá ser comercializado sino se cuenta con la aprobación de las AR de la región por lo que podría poner en riesgo el suministro del producto y los pacientes no podría acceder a su tratamiento de manera oportuna.

Ampliación de la presentación comercial del producto

La ampliación en la presentación comercial del producto es un cambio que requiere de aprobación previa de cada AR de CAC antes de ser implementado.

Esta variación no se encuentra contemplado en la regulación de la EMA ni en la guía de cambios postregistro de la OMS. Sin embargo, ante la FDA este cambio se gestiona a través de un Suplemento de Cambios que se implementarán en 30 días para productos unidosis o como Reporte Anual cuando se trate de producto multidosis, productos sólidos y productos no estériles (FDA, 2004).

Esta modificación impacta en el ciclo de vida del producto en las fases de aprobación y comercialización debido a que la misma nace del interés del negocio tanto de ampliar las opciones de presentaciones en las que se ofrece el producto para su venta como de ofrecer el producto en presentaciones que permitan cubrir el tratamiento completo, por lo que debe ser sometido a las AR para su debida aprobación y posteriormente planear la estrategia para posicionar la nueva presentación del producto en el mercado.

Cambio de representante legal o de profesional responsable

Este cambio postregistro requiere de aprobación previa de la AR para implementarse en sus sistemas de información, según la regulación en CAC.

Esta modificación no está descrita en las guías de la OMS o de la FDA ni en la regulación de la EMA.

El mismo no genera impacto en el ciclo de vida del producto, pero sí genera cambios en la documentación administrativa de la autoridad respecto con el

representante legal de la compañía o del profesional responsable de los registros sanitarios.

Cambio de principio activo, sales, forma farmacéutica y fuerza

Este cambio postregistro se maneja en CAC como un nuevo registro sanitario, debido a que cambios en el principio activo, las sales, forma farmacéutica cambian por completo las características del producto, siendo considerado como un nuevo producto que requiere de un registro sanitario nuevo.

Ante la EMA, estos cambios en el producto se gestionan a través de Extensiones de la Autorización de Comercialización, por lo que el cambio no se considera como un nuevo registro sanitario ante esta Autoridad Reguladora (EC, 2008). A pesar de ello, una Extensión en la Autorización de Comercialización tiene ciertas semejanzas, en cuanto a requerimientos documentales, con un nuevo registro sanitario, por lo que existe semejanza entre la regulación de la EMA ni la regulación vigente en CAC para esta variación.

Las guías de la FDA no contemplan esta modificación al registro sanitario, sin embargo, la guía de la OMS considera este cambio como un cambio mayor que requiere de aprobación previa de la AR para ser implementado.

Este cambio postregistro no impacta el ciclo de vida del producto, debido a que es considerado como un nuevo producto registrado en un registro sanitario distinto al de los productos con los que comparte características similares sin ser exactamente el mismo producto.

Descontinuación de presentaciones registradas de producto

La descontinuación de presentaciones registradas de un producto no requiere de aprobación previa de la Autoridad Reguladora, pero sí debe notificarse antes de su implementación, según la legislación vigente en CAC. Excepto en Jamaica, donde sí se requiere de aprobación por parte de la AR (Post Marketing Variations, 2015).

El mismo no está contemplado en la regulación de la EMA, ni en las guías de la FDA ni de la OMS.

La discontinuación de presentaciones registradas de un producto genera impacto en la fase de aprobación, ya que el cambio a pesar de que no requiere de aprobación debe ser notificado y será parte del dossier del producto retenido por la AR, y en la fase de comercialización debido a que la decisión de discontinuar presentaciones registradas del producto son decisiones de negocio que involucra distintos actores de la compañía, sin embargo antes de discontinuar el producto registrado es posible que sea necesario solicitar agotamiento del inventario del producto, de manera que las existencias restantes del producto en cuestión puedan ser comercializadas hasta agotarse.

Cambio en el Banco Maestro de Células, en la cepa de trabajo y de sustratos biológicos

Este cambio postregistro requiere de aprobación previa de las Autoridades Reguladoras de Guatemala, El Salvador, Costa Rica, República Dominicana y Panamá (a pesar de que no se encuentra regulado), ya que este cambio aplica para productos biotecnológicos.

Ante la EMA, esta variación al registro sanitario podría gestionarse como una Extensión de la Autorización de Comercialización o como una Variación II (EC, 2008; EC, 2013). De manera que, aunque el trámite para gestionar el cambio en la EMA no es igual al trámite que se gestiona en CAC, el cambio postregistro sí requiere de la aprobación previa de la Autoridad Reguladora para ser implementado.

Ante la FDA, este cambio se gestiona a través de un Reporte Anual (FDA, 1997). Según la guía de la OMS, el cambio del banco maestro de células requiere de aprobación previa para ser implementado, pero el cambio en el banco de células de trabajo solamente requiere de notificación a la AR (OMS, 2017).

Este cambio genera cambios en el ciclo de vida del producto tanto en la fase de investigación y desarrollo, ya que se trabajará con nuevos recursos biológicos; y

en la fase de aprobación ya que el cambio requiere de sometimiento y aprobación de la Autoridad Reguladora para ser implementado.

Cambio o ampliación de distribuidor

El cambio o ampliación de distribuidor del producto se gestiona CAC como una notificación a la Autoridad Reguladora. Excepto en República Dominicana y Jamaica, donde se requiere de aprobación por parte de la AR para ejecutar el cambio.

Este cambio postregistro no está contemplado en la regulación de la EMA, ni en las guías de la FDA y de la OMS.

Esta modificación no genera impacto en el ciclo de vida del producto, pero sí genera cambios en la fase de aprobación pues la Autoridad Reguladora debe conocer el cambio o la ampliación de distribuidor del producto, y cambio en la fase de comercialización ya que los tanto la compañía como los compradores del producto tendrán una opción distinta o más opciones de distribuidores que den abastecimiento del producto en el mercado.

Cambios postregistro específicos para país

Algunos países como Panamá y El Salvador poseen dentro de sus regulaciones cambios post registro que no comparten con el resto de CAC.

Cambios postregistro específicos de Panamá

Dentro de la legislación panameña se encuentra el Decreto Ejecutivo N°95 de 14 de mayo de 2019 Que Reglamenta la Ley 1 de 10 de enero de 2001, Sobre Medicamentos y otros Productos para la Salud Humana, el cual especifica varios cambios postregistro que no se incluyen o que tengan coincidencia con la regulación del resto de países de Centroamérica, los cuales se detallan a continuación:

Cambios que requieren de aprobación previa para su implementación (Decreto Ejecutivo N° 95, 2019):

1. Modificación con impresión inkjet: este cambio se refiere a la impresión de información como número de lote, fecha de vencimiento, titular o acondicionador secundario y número de registro sanitario. Este cambio podría impactar el suplido del producto en el país, debido a que se realiza para cumplir con requerimiento propios de Panamá, por lo que, si no se solicita su aprobación, no sería posible comercializar el producto en concordancia a la regulación panameña.
2. Modificación de vías de administración: este cambio podría referirse a realizar cambios en la monografía e inserto del producto, siempre que estos sean compartidos por varios productos con la misma composición pero que sean administrados por distintas vías.
3. Modificación del nombre del principio activo: este cambio se refiere a la modificación de la denominación de un principio activo que no poseía un nombre oficial a nivel internacional a su Denominación Común Internacional.
4. Cambio en la denominación de la forma farmacéutica, lo cual podría referirse, por ejemplo, a cambiar la forma farmacéutica de solución inyectable intravenosa a solución para inyección intravenosa, lo cual radicaría en un cambio editorial de la forma farmacéutica del producto.

Además, se cuenta con un cambio específico que requiere de notificación previa a su implementación en el producto comercial, este sería la importación de muestras sin valor comercial, el cual es de suma importancia para exponer un nuevo producto a los profesionales de salud o para actividades de información científica del mismo.

Cambios postregistro específicos para El Salvador

La Dirección Nacional de Medicamentos en su Guía del Usuario para Trámites Post-Registro de Productos Farmacéuticos (s.f.), especifica las siguientes modificaciones al registro sanitario que se diferencian del RTCA 11.03.49:11 de COMIECO (2013), en los siguientes cambios.

Cambios que requieren de aprobación a la Dirección Nacional de Medicamentos previo a su implementación:

1. Descontinuación de acondicionador.
2. Cambio en la expresión de la forma farmacéutica, lo cual hace referencia al cambio en la forma de llamar a la forma farmacéutica, por ejemplo: realizar un cambio de denominar al polvo para solución para inyección a polvo concentrado para solución para inyección.
3. Cambio en la expresión del principio activo, se refiere a un cambio en la forma de denominar el principio activo del producto, al igual que en el caso de Panamá.
4. Cambio en la expresión de la fórmula cuali-cuantitativa, por ejemplo, cambios en la denominación de los excipientes.
5. Actualización en la clave del lote: esta modificación se tramita debido a que en Panamá, se revisan los materiales de empaque del producto comercial por lo que se debe especificar qué significa el sistema de numeración o codificación de los lotes de producto y sus respectivos cambios.

Recomendaciones del International Council for Harmonization

La ICH en la guía *Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management Q12 (2017)*, introduce un diagrama que facilita la categorización de reporte de cada cambio postregistro según si es catalogado como una Condición Establecida (EC) y si lo es, dependiendo del potencial de riesgo asociado del cambio, si el riesgo asociado es alto, se consideraría como un cambio que requiere de aprobación previa de la Autoridad Reguladora para ser implementado, o si el riesgo asociado es moderado o bajo, entonces la modificación al registro sanitario podría notificarse a la Autoridad Reguladora antes de su implementación (ver Figura 2).

Sin embargo, la utilización del diagrama de la Figura 2 para categorizar el tipo de reporte que se hará a la AR sobre el cambio postregistro se limita a cambios en lo que se tiene un control apropiado de los parámetros que puedan afectar la calidad, seguridad y eficacia del producto, y no debería ser utilizado, por recomendación de la ICH, en casos donde la obtención de datos para el cambio

proviene de un enfoque en los rendimientos de los procesos, cuando se trate de cambios en el proceso de manufactura del producto (ICH, 2017).

Además, la misma guía introduce dos documentos, uno relacionado específicamente con el manejo de los cambios postregistro de uno o varios productos, y el otro relacionado con el manejo del ciclo de vida de un producto farmacéutico (ver Tabla IV).

Los documentos recomendados por la guía *Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management Q12 (2017)*, son el Protocolo de Manejo de Cambios Postregistro (PACMP, por sus siglas en inglés) y Manejo de Ciclo de Vida del Producto (PLCM).

La principal ventaja obtenida de contar con un PACMP o un PLCM es que se tiene un conocimiento casi completo de los cambios que sufrirá el producto a lo largo de su ciclo de vida, y mediante su aplicación, se comunicarán estos cambios según la categoría de reporte propuesta por el titular del producto y aprobada por la Autoridad Reguladora, de manera que sea posible disminuir la cantidad de requisitos y datos de soporte que justifiquen el cambio, y así agilizar los procesos de aprobación e implementación de los cambios en el producto o productos en los que se deseen o requieran implementar.

Asimismo, se planteó un diagrama de proceso de la creación, sometimiento, aprobación y cambio tanto del PACMP y del PLCM (ver Tabla V). Este diagrama facilita la comprensión del proceso desde el establecimiento de las condiciones establecidas, la determinación de la categoría de reporte de los cambios postregistro según el diagrama y demás recomendaciones de la ICH, para obtener un PACMP o PLCM que permite agilizar los procesos regulatorios relacionados con cambios post registro ante las Autoridades Reguladoras que admitan el sometimiento y aprobación de estas herramientas regulatorias (ICH, 2017).

Conclusiones

Se comparó la categorización de las modificaciones al registro sanitario según la legislación vigente en los países de Centroamérica y El Caribe con las de Autoridades Regulatoras Estrictas como la EMA y la FDA, y las recomendaciones de la OMS y la ICH, con lo cual se evidenció correspondencia entre las categorías de reporte de cambios postregistro de CAC con las recomendadas por la OMS y la ICH.

Al realizar la comparación de los cambios postregistro de la región de Centroamérica y El Caribe, y las regulaciones o guías de la EMA, FDA y OMS estipulados según la legislación o por experiencia en el sometimiento ante las Autoridades Regulatoras, se determinó la semejanza entre los tipos de variaciones al registro sanitario estipuladas en la regulación vigente de cada uno de los países de Centroamérica y El Caribe, con la clasificación de los cambios según la regulación de la EMA o las guías de la FDA y de la OMS, y las variaciones en la interpretación de las modificaciones por parte de las Autoridades Regulatoras.

Se determinó que los cambios que impactan específicamente en las fases del ciclo de vida de aprobación y comercialización del producto, son los que pueden afectar el abastecimiento de los medicamentos, y por lo tanto, la posibilidad de que los pacientes accedan de manera oportuna a ellos, son aquellos cuya información se encuentre declarada en los empaques o insertos de los productos.

Asimismo, se visualiza la poca semejanza entre la clasificación de los cambios postregistro, o la variedad de opciones de gestionarlos, según la característica del producto o del dossier que se esté modificando.

Además del desarrollo del proyecto basado en las regulaciones vigentes de los países de Centroamérica y El Caribe, la práctica dirigida permitió el intercambio de conocimiento con el Departamento de Asuntos Regulatorios y con los registradores de los productos del portafolio de Roche Servicios S.A., que facilitó la identificación de las fases del ciclo de vida del producto que se ven impactadas o que sufren cambios cuando se proponen cambios postregistro por parte del titular,

y cómo estos pueden afectar el abastecimiento del producto en el mercado, con lo cual se recalcó la importancia de la agilidad en estos procesos, para que el los pacientes puedan acceder oportunamente a sus tratamientos.

Acceder a las regulaciones y guías de Autoridades Reguladoras como la EMA, FDA, OMS y entes internacionales como la ICH, permitió reconocer las distintas formas en que estos entes proponen o estipulan la clasificación de los cambios postregistro de los productos farmacéuticos, de manera que estos lineamientos puedan ser considerados durante el proceso de creación de regulaciones sobre cambios postregistro en la región de Centroamérica y El Caribe, haciendo posible la agilización de las aprobaciones a través de la participación de la industria farmacéutica en la propuesta no solo en aras de armonizar los cambios de las Autoridades Reguladoras, sino también en la tipificación e interpretación de modificaciones al registro sanitario de acuerdo con los cambios que enfrentará el portafolio de productos durante su ciclo de vida.

Recomendaciones

Según lo expuesto y analizado durante la investigación, se presentan a continuación las siguientes recomendaciones relacionadas a cambios postregistro en la región de Centroamérica y El Caribe:

- La adopción de guías sobre variaciones al registro sanitario de Autoridades Reguladoras internacionales como lo es la Organización Mundial de la Salud o la FDA, o de las regulaciones de la EMA, podrían representar una opción para armonizar tanto los tipos de cambios postregistro y la manera de comunicar y gestionar los mismos ante las Autoridades Reguladoras de la región. Esta adopción no ha ocurrido en ninguno de los países de CAC.
- El sometimiento de los Protocolos de Manejo de Cambios Postregistro (PACMP) o Manejo de Ciclo de Vida de Producto (PLCM) podría ser una opción viable para agilizar estos trámites en la región, según lo propuesto por el titular y lo aprobado por la Autoridad Reguladora competente. Actualmente, ninguna Autoridad Reguladora de CAC ha seguido esta recomendación de la ICH.
- Cuando el portafolio de productos de una compañía es sometido, revisado y registrado ante Autoridades Reguladoras estrictas como la EMA y la FDA, los requerimientos asociados al sometimiento de cambios postregistro en CAC podrían disminuir mediante la presentación de cartas de aprobación de cambios de estas autoridades, con lo cual se confirma que el cambio ya fue revisado y aprobado por una Autoridad Reguladora Estricta, lo cual no es actualmente aceptado por las AR de la región.
- Cuando el manejo regulatorio de productos farmacéuticos se realiza de manera conjunta para toda una región como Centroamérica y El Caribe, sería recomendable hacer de conocimiento de todas las Autoridades Reguladoras competentes la razón por la que ciertos cambios pueden ser o no implementados en los productos o la razón por la que los procesos de comunicación y aprobación necesitan ser más ágiles, las consecuencias de estos en el suministro de los productos y en la salud de los pacientes.

- La armonización de regulaciones de registros sanitarios y sus modificaciones postregistro son de gran valor para compañías farmacéuticas cuyos procesos regulatorios se llevan a cabo para regiones geográficas específicas, para no solo armonizar la regulación, sino también la forma en que las Autoridades Reguladoras y sus evaluadores interpretan la misma, de manera que no existan diferencias significativas en las gestiones de estos procesos, debido a que solo los países de Centroamérica cuentan con una normativa común, la cual corresponde a los Reglamentos Técnicos Centroamericanos.
- Las Autoridades Reguladoras como entes estatales que velan por que los productos de interés sanitario, como los medicamentos, sea de calidad, eficaces y seguros, deberían tener regulaciones actualizadas y de fácil acceso para todos los miembros involucrados en los procesos regulatorios de estos productos.
- Las tablas así como los diagramas de proceso elaboradas como parte del proyecto de investigación deben mantenerse actualizadas, ya que las regulaciones relacionadas con registros sanitarios son muy dinámicas, por lo que el Departamento de Asuntos Regulatorios debería revisar las tablas anualmente en búsqueda de información que haya sido actualizada, o modificarlas tan pronto se actualiza la normativa de cada país.

Bibliografía

Acuña, P., Badilla, B., Vera, Z. & Ivama, A. (2014). Propuesta de Plan Básico de Educación Farmacéutica y Competencias del Farmacéutico para la práctica profesional. VIII Conferencia Panamericana de Educación Farmacéutica (CPEF), Cuba. Disponible en: http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/06/905211/2014_ops_propuesta_plan_basico_farmaceutica_es.pdf.

Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (2012). Regulación No. 61-2012 Requisitos para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano. Disponible en: https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg_61-2012red.pdf

Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (2012). Regulación No. 83-15 Requisitos para el Registro Sanitario de Producto Biológicos de Uso Humano. Disponible en: https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/regulacion_requisitos_registro_sanitario_biologicosmod.pdf

Consejo Universitario de la Universidad de Costa Rica. (1980). *Reglamento de Trabajos Finales de Graduación*. San José, Costa Rica: La Gaceta Universitaria, Año IV N° 63.

Decreto Ejecutivo N°95 de 14 de mayo de 2019 Que Reglamenta la Ley 1 de 10 de enero de 2001, Sobre Medicamentos y otros Productos para la Salud Humana. (Mayo 14 de 2019). Disponible en: https://www.gacetaoficial.gob.pa/pdfTemp/28776_B/GacetaNo_28776b_20190517.pdf

Decreto Presidencial 246-06 - Reglamento de Medicamentos. (2006). Disponible en: http://www.msp.gob.do/oai/documentos/Reglamentos/DECRETO_246-06.pdf

Dirección Nacional de Medicamentos de El Salvador. Guía del Usuario para Trámites Post-Registro de Productos Farmacéuticos. (s.f.). Disponible en:

<https://www.medicamentos.gob.sv/index.php/es/servicios-m/descargables/category/3-productos-farmaceuticos>.

Eger, A. O., & Drukker, J. W. (2010). Phases of product development: a qualitative complement to the product life cycle. *Design Issues*, 26(2), pp. 47-58.

European Commission. (2013). Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human and veterinary products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures. *Official Journal of the European Union*, vol. 56, 2013/C 223/01.

Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica. (s.f.). *Normas complementarias de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica sobre los trabajos finales de graduación*. Disponible en: <http://farmacia.ucr.ac.cr/sites/default/files/2016-09/Normas%20complementarias%20%28NCRTFG%29%20Aprobadas%20Vicerrect%20Invest.pdf>.

Hein, T., & Contributors, K. (2015). *Product Lifecycle Management for the Pharmaceutical Industry*. Oracle Life Sciences.

Inspectorate of Public Health. (2012). *New Drug Application*. Disponible en: [https://www.inspectiegmn.org/files/Pdf/Guidelines for new drug registration.pdf](https://www.inspectiegmn.org/files/Pdf/Guidelines%20for%20new%20drug%20registration.pdf)

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. (2017). *Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management Q12*. Disponible en: [https://www.ich.org/fileadmin/Public Web Site/ICH Products/Guidelines/Quality /Q12/Q12 Draft Guideline Step2 2017 1116.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public%20Web%20Site/ICH%20Products/Guidelines/Quality/Q12/Q12%20Draft%20Guideline%20Step2%202017%201116.pdf)

Ministerio de Comercio e Industria. (2018). Lista de RTCAs Aprobados. Disponible en:

https://www.mici.gob.pa/uploads/media_ficheros/2019/02/6/tlc/protocolo/lista-de-rtcas-aprobados-2018.pdf

Ministerio di Salubridat Públiko, Medio Ambiente i Naturalesa. (2012). Guidelines for new drug registration. Disponible en:

<https://www.inspectiegmn.org/nl/documenten/publicaties/procedures/>

Ministry of Health of Jamaica. (2015). Post marketing variations. Disponible en:

<https://www.moh.gov.jm/divisions-agencies/divisions/standards-and-regulation-division/guidelines-forms-lists/>

Norma Técnica 65-2010 Registro Sanitario de Referencia. (Noviembre 17, 2010).

Disponible en: <https://medicamentos.mspas.gob.gt/index.php/legislacion-vigente/normas-tecnicas?start=20>.

Organización Mundial de la Salud. (2017). *Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products*. Disponible en:

https://www.who.int/biologicals/BS2311_PAC_for_BTP_12_July_2017.pdf.

Organización Mundial de la Salud. (2017). Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products. Disponible en:

Organización Panamericana de la Salud. (2013). *Requisitos para el registro de medicamentos en las Américas, Documento Técnico n. 10*. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica – PARF. Disponible en:

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s20205es/s20205es.pdf>.

Palva, E. (2013). Pharmaceutical regulation covers the entire life cycle of a medicine.

Disponible en: https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/120435/3_13%20Pharmaceutical%20regulation%20covers%20the%20entire%20life%20cycle%20of%20a%20medicine.pdf?sequence=3&isAllowed=y

Real Regulatory Ltd. (2015). Pharmaceuticals. Regulatory Context. Disponible en: <https://www.realregulatory.com/pharmaceuticals/?cn-reloaded=1>

Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso humano, Requisitos de Registro Sanitario, Procedimiento para Reconocimiento Mutuo de registros sanitarios. (Diciembre 12, 2013). Disponible en: https://members.wto.org/crnattachments/2018/TBT/SLV/18_4422_00_s.pdf

Reglamento Técnico RTCR 440:2010 Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos. (Noviembre 13, 2017). Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=72232

Resolución 000011 Que establece los criterios de aplicación a los fines de optar por procedimiento de notificación sanitaria y de renovación automática. (Julio 25 de 2017). Disponible en: <http://www.msp.gob.do/oai/documentos/Resoluciones/2017/RESOLUCION-000011%20QUE%20ESTABLECE%20LOS%20CRITERIOS%20DE%20APLICACION%20A%20LOS%20FINES%20DE%20OPTAR%20POR%20PROCEDIMIENTO%20DE%20NOTIFICACION%20SANITARIA%20Y%20DE%20RENOVACION%20AUTOMATICA.pdf>

Resolución 000018 Que pone en vigencia el Reglamento Técnico para el Registro Sanitario de Medicamentos biotecnológicos innovadores y no innovadores para uso humano en la República Dominicana. (Agosto 03 de 2016). Disponible en: <http://www.msp.gob.do/oai/documentos/Resoluciones/2016/RESOLUCION-000018-QUE-PONE-EN-VIGENCIA-EL-REGLAMENTO-TECNICO-PARA-EL-REGISTRO-SANITARIO-DE-MEDICAMENTOS-BIOTECNOLOGICO-INNOVADORES-Y-NO-INNOVADORES-PARA-USO-HUMANO..pdf>

Shah, S., Shah, J., & Chokshi, N. (2017). Post Approval Changes: Regulated and Semi-Regulated Market Perspective. *Pharma Science Monitor*, 8(2), 514–519. Disponible en:

<http://search.ebscohost.com/asp?direct=true&db=a9h&AN=124809981&site=ehost-live&scope=site>

Stark, J. (2015). Product lifecycle management. In *Product lifecycle management (Volume 1)*, pp. 1-9. Springer, Cham.

Stark, J. (2016). Product lifecycle management. In *Product lifecycle management (Volume 2)*, pp. 47-72. Springer, Cham.

The Commission of the European Communities. (2008). Commission Regulation (EC) No 1234/2008. *Official Journal of the European Union*, L334/8.

The Food and Drugs Regulations. (Marzo 03, 1975). Disponible en: http://nepa.gov.jm/new/legal_matters/laws/Other_Laws/Food_and_Drugs_Regulations_1975.pdf

U.S. Food and Drug Administration. (1997). Guidance for Industry Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm124805.pdf>

U.S. Food and Drug Administration. (2004). Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm077097.pdf%E3%80%94%E6%9C%80%E7%B5%82%E3%82%A2>

U.S. Food and Drug Administration. (2017). *Drug@FDA Glossary of Terms*. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/ucm079436.htm>.