



## ASS-RSA-GU049-GUÍA PARA SOLICITUD DE MODIFICACIONES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

<b>Código</b>	ASS-RSA-GU49
<b>Versión</b>	1
<b>Tipo</b>	Guía
<b>Implementación</b>	03/11/2023
<b>Alcance</b>	Invima
<b>Nivel de confidencialidad</b>	Público

### 1. OBJETIVO

Desarrollar un documento orientativo que describa de manera clara los tipos de modificaciones correspondientes a aspectos de calidad del Registro Sanitario de medicamentos biológicos, descripción del cambio, condiciones que deben cumplirse, información que debe presentarse y el tipo de procedimiento aplicable, conforme a lo dispuesto en el Capítulo III del de Decreto 334 de 2022 o las normas que lo modifiquen o sustituyan.

### 2. ALCANCE

Los términos de la presente guía aplican para modificaciones de información de calidad asociados a los registros sanitarios de los medicamentos biológicos, de acuerdo con el nivel de riesgo aplicables a titulares de registro sanitario o su apoderado. También se indica la información a presentar y condiciones a cumplir en función del tipo de procedimiento aplicable que deben cumplir los interesados y el Invima, de acuerdo con lo estipulado en el Decreto 334 de 2022 o las normas que lo modifiquen o sustituyan.

### 3. MARCO LEGAL O NORMATIVO

**3.1 Decreto 677 de 1995:** “Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia.”

**3.2 Decreto 1782 de 2014:** “Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del Registro Sanitario.”

**3.3 Decreto 334 de 2022:** “Por el cual se establecen disposiciones para la renovación, modificación y suspensión de registros sanitarios de medicamentos de síntesis química, gases medicinales, biológicos y homeopáticos; de información y publicidad de medicamentos y productos fitoterapéuticos; de adopción de medidas para garantizar el abastecimiento de medicamentos de síntesis química, gases medicinales y biológicos; y se dictan otras relacionadas con estos productos.”

**3.4 Decreto 335 de 2022:** “Por el cual se establece el procedimiento para la obtención de los certificados de cumplimiento de las buenas prácticas de elaboración, laboratorio y manufactura ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA.”

**3.5 Decreto 1036 de 2022:** “Por el cual se modifican los artículos 16 y 29 del Decreto 334 de 2022, en relación con dar claridad frente a las prohibiciones en materia de publicidad, promoción y venta de medicamentos y productos fitoterapéuticos y la entrada en vigencia”

**3.6 Decreto 322 de 2023:** “Por el cual se modifican los artículos 6, 19, 23, 25, 28 y 29 del Decreto 334 de 2022”

**3.7 Decreto 1474 de 2023:** “Por el cual se modifican los artículos 5 del Decreto 2086 de 2010, numerales 8.1, 8.2.2, del artículo 8 y el artículo 18 del Decreto 334 de 2022, se establece la agrupación de modificaciones de que tratan los numerales 8.2.3 y 8.2.4 del artículo 8 del Decreto 334 de 2022, en relación a las modificaciones sobre aspectos administrativo-legales, aspectos de calidad relacionados con cambios de riesgo menor, moderado y mayor,

y medidas para prevenir y mitigar el riesgo de desabastecimiento de medicamentos.”

**3.8 Resolución 3690 de 2016:** “Por la cual se expide la Guía de Estabilidad de Medicamentos Biológicos.”

**3.9 Resolución 1606 de 2014:** “Por la cual se establecen lineamientos técnicos para la presentación de información en el control de vacunas.”

#### 4. DEFINICIONES

**ADYUVANTES<sup>1</sup>:** Corresponde a una sustancia o combinación de sustancias utilizadas en conjunto con un antígeno de vacuna para mejorar (por ejemplo, aumentar, acelerar, prolongar y/o posible blanco) o modular una respuesta inmune específica al antígeno de vacuna con el fin de mejorar la eficacia clínica de la vacuna.

**ANÁLISIS DE RIESGO<sup>2</sup>:** Proceso sistemático de organización de la información para soportar la decisión de tomar un riesgo dentro del proceso de gestión de riesgos. Consisten en la identificación de peligros y la evaluación del riesgo asociado con la exposición a esos peligros y la estimación del riesgo asociado a las amenazas identificadas.

**ATRIBUTOS CRÍTICOS DE CALIDAD (CQA, por sus siglas en inglés)<sup>3</sup>:** Propiedades o características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas que debe encontrarse en un límite, rango o distribución apropiado, para evaluar la calidad deseada del producto.

**BANCO CELULAR<sup>1</sup>:** Una colección de viales de células de composición uniforme (aunque no necesariamente clonales) derivadas de un solo tejido o célula y utilizadas para la producción de una vacuna directamente o mediante un sistema de banco de células.

**BANCOS DE CÉLULAS MAESTRO (MCB, por sus siglas en inglés)<sup>4</sup>:** Una alícuota de un pool individual de células caracterizadas, de origen conocido, el cual generalmente ha sido preparado a partir de un clon de células seleccionado bajo determinadas condiciones, dispensado en múltiples viales y almacenado en condiciones definidas. El MCB es usado para derivar todos los bancos celulares de trabajo (WCB).

**BANCO DE CÉLULAS DE TRABAJO (WCB, por sus siglas en inglés)<sup>4</sup>:** El banco de células de trabajo se prepara a partir de alícuotas de una suspensión homogénea de células obtenidas del cultivo del banco de células maestro en condiciones de cultivo definidas.

**BANCOS DE SEMILLAS MAESTRO (MSL, por sus siglas en inglés)<sup>1</sup>:** Lote o banco de células o virus del que se derivará toda la producción futura de vacunas. El MSL representa una colección bien caracterizada de células o virus de composición uniforme. También denominado "semilla maestra de virus" para semillas de virus, "banco de semillas maestras" o "antígeno semilla maestra" en otros documentos.

**BANCO DE SEMILLAS DE TRABAJO (WSL, por sus siglas en inglés)<sup>1</sup>:** Un lote de semillas de células o virus derivado por propagación de la MSL en condiciones definidas y utilizado para iniciar la producción de vacunas lote por lote. También denominado "semilla de virus de trabajo" para semillas de virus, "banco de semillas de trabajo" o "antígeno de semilla de trabajo" en otros documentos.

**CONTROL EN PROCESO**<sup>4</sup>: Verificaciones realizadas durante la fabricación para monitorear o para ajustar el proceso para asegurar que el producto intermedio o final se ajusta a sus especificaciones. El control del entorno de producción o el equipo también puede considerarse como parte del control en proceso.

**EJERCICIO DE COMPARABILIDAD**<sup>5</sup>: Consiste en un proceso escalonado y secuencial de comparación de los atributos de calidad, seguridad y eficacia, y se realiza para demostrar que el medicamento objeto de evaluación es altamente similar al medicamento de referencia entre el medicamento biológico con registro sanitario, y ese mismo medicamento cuando se realicen cambios en su proceso de manufactura que puedan afectar la calidad, seguridad y eficacia del producto, independientemente si se trata de medicamentos biológicos pioneros o competidores.

**ENVASADO**<sup>6</sup>: Todas las operaciones, incluyendo las de llenado, a las que tiene que ser sometido un producto a granel para colocarlo dentro del empaque primario (sistema envase-cierre), con el que entra en contacto directo.

**ESTÁNDAR O MATERIALES DE REFERENCIA**<sup>7</sup>: Sustancia que ha sido demostrada por un extenso conjunto de pruebas analíticas como material auténtico por tener las más altas cualidades metrológicas y cuyo valor nominal se acepta sin referencia a otros patrones de la misma propiedad o cantidad, dentro de un contexto específico y que debe ser de alta pureza.

**ETIQUETADO**<sup>8</sup>: Proceso de identificación de un producto farmacéutico incluyendo la siguiente información, según corresponda: nombre del producto, ingrediente farmacéutico activo, tipo y cantidad, número de lote, fecha de expiración, condiciones especiales de almacenamiento o precauciones de manejo, dirección, advertencias y precauciones, nombre y dirección del fabricante y/o acondicionador

**EVALUACIÓN DEL RIESGO**<sup>9</sup>: Consiste en la identificación de peligros, el análisis y evaluación de los riesgos asociados con la exposición a esos peligros. Las evaluaciones de riesgos de calidad comienzan con una descripción del problema o una pregunta de riesgo bien definida.

**FORMATO COMMON TECHNICAL DOCUMENT (CTD)**<sup>10</sup>: Este formato se encuentra organizado en cinco módulos. El módulo 1 corresponde a información específica de la región, los módulos 2, 3, 4 y 5 incluyen información sobre calidad, seguridad y eficacia común para todas las regiones. Esta planeado para mejorar el proceso de revisión regulatoria e implementar las buenas prácticas de revisión.

**INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO (IFA)**<sup>11</sup>: Cualquier sustancia o mezcla de sustancias a ser usadas en la fabricación de forma farmacéutica y que, cuando se usa, se convierte en el ingrediente activo del PT. Estas sustancias se emplean en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de la enfermedad o para afectar la estructura y función del cuerpo.

**MATERIALES DE PARTIDA**<sup>4</sup>: Material de una fuente biológica que marca el inicio del proceso de fabricación de un medicamento tal como se describe en una autorización de comercialización y del cual se deriva el ingrediente activo directamente (por ejemplo, derivados del plasma, líquido ascítico, pulmón bovino, etc.) o indirectamente (por ejemplo, sustratos celulares, células productoras de huésped/vector, huevos, cepas virales, etc.).

**MATERIAS PRIMAS**<sup>4</sup>: Término general utilizado para indicar los componentes, reactivos o disolventes de los medios de cultivo destinados a ser utilizados en la producción de material de partida, sustancia farmacológica, productos intermedios o productos farmacéuticos.

**MEDICAMENTO BIOLÓGICO Y/O BIOTECNOLÓGICO<sup>12</sup>:** Medicamentos derivados de organismos o células vivas o sus partes. Se pueden obtener de fuentes tales como tejidos o células, componentes de la sangre humana o animal como antitoxinas y otro tipo de anticuerpos, citoquinas, factores de crecimiento, hormonas y factores de coagulación), virus, microorganismos y productos derivados de ellos como las toxinas. Estos productos son obtenidos con métodos que comprenden, pero no se limitan a cultivo de células de origen humano o animal, cultivo y propagación de microorganismos y virus, procesamiento a partir de tejidos o fluidos biológicos humanos o animales, transgénesis, técnicas de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) recombinante, y técnicas de hibridoma. Los medicamentos que resultan de estos tres últimos métodos se denominan biotecnológicos.

**NOTIFICACIÓN DE NOVEDAD<sup>13</sup>:** Procedimiento a través del cual el titular del registro o interesado autorizado, comunica ante el Invima los cambios de riesgo menor sobre la información de calidad que la guía establece su sometimiento por este procedimiento, para lo cual debe realizar el correspondiente pago de tarifa y allegar la documentación indicada como dato soporte en la guía respectiva. Estos cambios son de implementación inmediata, no requieren aprobación previa mediante acto administrativo por parte de INVIMA, quien entregará soporte de recibo de estos trámites a efectos de trazabilidad de la información en el expediente respectivo.

**PARÁMETRO CRÍTICO DEL PROCESO (CPP, por sus siglas en inglés)<sup>3</sup>:** Corresponde a un parámetro del proceso cuya variabilidad tiene un impacto sobre un atributo crítico de calidad, y por lo tanto, debe ser monitoreado o controlado para asegurar que el proceso genere un producto con la calidad deseada.

**PRODUCTO TERMINADO (PT)<sup>14</sup>:** Un producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción incluyendo el envasado en su contenedor final y etiquetado. Un producto farmacéutico terminado puede contener uno o más ingredientes farmacéuticos activos.

**REGISTRO SANITARIO<sup>15</sup>:** Es el documento público expedido por el Invima o la autoridad delegada, previo el procedimiento tendiente a verificar el cumplimiento de los requisitos técnico legales establecidos en el presente Decreto, el cual faculta a una persona natural o jurídica para producir, comercializar, importar, exportar, envasar, procesar y/o expendir los medicamentos cosméticos, preparaciones farmacéuticas a base de recursos naturales, productos de aseo, higiene y limpieza y otros productos de uso doméstico.

**RIESGO<sup>3</sup>:** La combinación de la probabilidad de ocurrencia de un daño y la severidad del mismo.

**VALIDACIÓN<sup>11</sup>:** Procedimiento para establecer la evidencia documentada, que provee un alto grado de seguridad, de que un proceso específico entrega los resultados esperados.

**VIDA ÚTIL<sup>11</sup>:** Es el periodo de tiempo durante el cual un IFA o un PFT, si es almacenado bajo las condiciones establecidas, se espera que cumpla con las especificaciones. El tiempo de vida útil es utilizado para establecer la fecha de expiración de cada lote

## 5. INTRODUCCIÓN



## ASS-RSA-GU049-GUÍA PARA SOLICITUD DE MODIFICACIONES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

<b>Código</b>	ASS-RSA-GU49
<b>Versión</b>	1
<b>Tipo</b>	Guía
<b>Implementación</b>	03/11/2023
<b>Alcance</b>	Invima
<b>Nivel de confidencialidad</b>	Público

Todos los medicamentos, posterior a la aprobación del registro sanitario tienen cambios por un sin número de razones, entre ellas se encuentran, el aumento de la capacidad y eficiencia en la producción, mejoras en los procesos de manufactura, mantenimiento de la consistencia del producto, ajuste de especificaciones o metodologías, actualización de la información del producto, mejoras en el suministro, minimización de errores en uso, entre otros. Tales cambios son resultado de los programas permanentes de monitoreo, acciones correctivas/preventivas, estrategias comerciales, cumplimiento de estándares normativos, legales o armonización regional.

En los medicamentos biológicos y biotecnológicos, por su complejidad y características intrínsecas, modificar los registros sanitarios puede tener un impacto en la calidad, seguridad o eficacia del producto, y en motivo a ello, los cambios que surten deben ser vigilados por la autoridad sanitaria competente. El propósito es que estos productos mantengan o mejoren el perfil de calidad, seguridad y eficacia posterior a los cambios que se den durante su ciclo de vida y no se presenten contratiempos durante su comercialización.

Es importante resaltar que con la entrada en vigencia del Decreto 334 del 8 de marzo 2022, por el cual fueron establecidas “las disposiciones para la renovación, modificación y suspensión de registros sanitarios de medicamentos de síntesis química, gases medicinales, biológicos y homeopáticos (...)”, y en el caso específico en los Artículos No. 5, 6 y 8 del citado Decreto, se determina que el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, debe establecer una clasificación de las modificaciones de los registros sanitarios de medicamentos biológicos según su nivel de riesgo y orientar al interesado en relación a la información y condiciones técnicas a presentar. Esta clasificación se lleva a cabo teniendo en cuenta el historial de solicitudes y las que posiblemente pueden solicitarse de acuerdo con la normatividad vigente y los avances internacionales en la materia.

De acuerdo con nuestra realidad y marco regulatorio colombiano, esta guía se estructura tomando como referencia el Decreto 334 del 8 de marzo del 2022 del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, el Anexo 4 del documento WHO Expert Committee on Biological Standardization 65th report - Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines, el anexo 3 del documento WHO Expert Committee on Biological Standardization 68th report - Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products, el Anexo 3 del Informe 47 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2013, las guías para la industria de la agencia Food and Drug Administration (FDA), directrices 2804 de 2013 de la comisión europea en relación a modificaciones, la guía de “Post-notice of compliance Changes: Quality document” de la agencia Health Canadá y otras fuentes internacionales; que abordan las pautas y requisitos de respaldo para surtir las modificaciones post-registro de medicamentos biológicos, biosimilares y biotecnológicos.

Esta guía fue elaborada con el fin de describir los tipos de modificaciones, clasificar el nivel de riesgo y estandarizar la documentación soporte, necesarios para realizar cualquier modificación o cambio en los registros sanitarios de medicamentos biológicos. No obstante, no pretende ser exhaustiva en casos y ejemplos, y en caso de que se presenten cambios no contemplados en este documento se debe seguir lo expuesto en el numeral 7.5 de la presente guía, el Invima publicará los aspectos a tener en cuenta y los datos de soporte orientados a garantizar que los cambios post-aprobación cumplan con el marco de la legislación sanitaria colombiana.

### 6. CLASIFICACIÓN Y PROCEDIMIENTO PARA EVALUACIÓN DE LAS MODIFICACIONES

Las modificaciones de calidad contemplan cambios en la información del expediente de un medicamento, relacionados con proceso de fabricación, la composición del producto, las pruebas de control de calidad, los equipos, roles de manufactura, estudios de estabilidad, validaciones de métodos y procesos, entre otros aspectos, que se consideran aspectos con impacto directo en la calidad del IFA o del PT.

Cabe anotar que algunos cambios por su naturaleza e impacto sobre el producto, el acto administrativo y para el usuario, no proceden como modificaciones, sino que se debe solicitar un registro nuevo. Este tipo de cambios se incluyen en el Anexo No. 2 de la presente guía.

Las modificaciones al registro sanitario de medicamentos biológicos de acuerdo al nivel de riesgo e impacto sobre el producto se clasifican en:

- Cambios de riesgo mayor
- Cambios de riesgo moderado
- Cambios de riesgo menor – Automática
- Cambios de riesgo menor – Notificación de Novedad
- Cambios sin impacto en la calidad

**6.1 Cambios de riesgo mayor:** Son aquellas que tienen repercusiones significativas en la calidad del medicamento. Los documentos referidos deben ser presentados y el tipo de modificación debe ser evaluado y aprobado, previo a la implementación del cambio.

**6.2 Cambios de riesgo moderado:** Son aquellas que podrían tener repercusiones significativas en la calidad del producto y por ende se encuentran dentro de los criterios técnicos para ser considerados de mediano impacto. Este tipo de modificaciones requiere ser evaluada y aprobada, previo a la implementación del cambio.

**6.3 Cambio de riesgo menor - Automáticas:** Son aquellas que podrán ser implementadas por el titular una vez INVIMA notifique a este el respectivo acto administrativo que así lo ordene. Estos cambios, serán objeto de revisión y control posterior por parte de esta entidad.

**6.4 Cambio de riesgo menor - Notificación de novedad:** Son aquellas que tienen un potencial de impacto mínimo en la calidad del medicamento. Por lo cual, pueden ser implementadas sin una autorización previa, sin embargo, se hace necesario la notificación del cambio al Invima.

**6.5 Cambios sin impacto sobre la calidad:** Son aquellas modificaciones que no tienen un impacto sobre la calidad del producto, por lo cual estas modificaciones pueden ser implementadas y registradas a través del sistema de gestión de calidad de la organización. El Invima podrá solicitar información y está deberá estar disponible para el Invima cuando lo requiera, o a través de las visitas de vigilancia, inspección y control.

Cada una de ellas se desglosa en detalle, en la citada norma, considerando sus respectivas subdivisiones, trámites y riesgos asociados. En los Anexos de esta guía se puede consultar los diagramas de flujo para cada tipo de modificación.

## 7. PRINCIPIOS GENERALES

**7.1** Esta guía describe las modificaciones a registros sanitarios de medicamentos biológicos asociadas a calidad presentadas ante el instituto. Así como también su clasificación por nivel de riesgo y los Documentos soporte necesarios. No contempla las modificaciones asociadas a seguridad y eficacia ni las modificaciones de aspectos legales que están contempladas en otras guías

**7.2** Esta guía es orientativa en cuanto a la información documental necesaria para realizar las modificaciones. Sin embargo, el INVIMA en casos particulares una vez revisada la respectiva modificación podrá solicitar información aclaratoria o que se complete la información que la guía menciona como necesaria para el trámite, con el fin de suplir faltantes y/o solventar inquietudes generadas durante el estudio de acuerdo con lo establecido en la regulación nacional vigente.

**7.3** Si por las características inherentes al producto no aplica uno o varios requisitos de información, el interesado deberá sustentar o justificar con soportes técnicos la razón por la cual no los allega. En caso de que falte información sin justificación, se adelantará el respectivo requerimiento.

**7.4** La clasificación por niveles de las modificaciones está basada en el análisis de riesgo que tomó en consideración el impacto, complejidad y severidad de la variación o modificación.

**7.5** Excepcionalmente, para las modificaciones que no estén contempladas en esta guía, los interesados y el Invima revisarán el caso particular y conforme a la normatividad vigente se establecerá la información a presentar y la clasificación de riesgo de la modificación según el impacto en la calidad, seguridad y eficacia. El mecanismo para realizar esta revisión será por medio de una cita de atención al usuario virtual o presencial, cuya acta se debe adjuntar a la documentación soporte para la radicación del trámite. El Invima mediante actualizaciones a la presente guía, incluirá las nuevas modificaciones identificadas, e indicará los aspectos a tener en cuenta y los documentos soporte que deberá ser radicada para cada modificación incluida.

La cita de atención al usuario debe ser solicitada a través de la página web del Instituto, en el canal de atención establecido en la oficina virtual, indicando en el asunto “Modificación no clasificada D.334”, para su adecuada identificación y ágil programación de la revisión bilateral por parte de Invima con el interesado.

Se aclara que el mecanismo expuesto no es para consulta de temas generales, sino para casos excepcionales de clasificación de modificaciones no incluidas en la presente guía.

**7.6** Cuando exista relación entre múltiples modificaciones de calidad (derivadas del mismo cambio), de los niveles de riesgo moderado y mayor, el interesado podrá definir si las presenta de forma individual o agrupada en una misma solicitud para ser evaluadas por la entidad. En caso de que las presente agrupadas, el nivel de riesgo y la tarifa corresponderán al mayor nivel de riesgo, sobre la base del impacto potencial de la totalidad de los cambios en la calidad, seguridad y eficacia del producto.

Cuando exista más de una modificación de nivel de riesgo menor – modificaciones automáticas, éstas se podrán agrupar bajo una misma solicitud, allegando los Documentos soporte y acogiendo los Aspectos a tener en cuenta establecidos en la presenta guía para cada uno de los cambios realizados.

Cuando exista más de una modificación de nivel de riesgo menor – notificación de novedad, éstas se podrán agrupar bajo un mismo reporte, allegando los Documentos soporte y acogiendo los Aspectos a tener en cuenta establecidos en la presenta guía para cada uno de los cambios realizados.

No está permitida la combinación de las modificaciones de calidad con las de seguridad y eficacia, ni con las legales, dentro de un solo trámite. A continuación, se presentan algunos ejemplos ilustrativos respecto de lo que estará permitido o no agrupar:

a) La modificación *“Adición o sustitución de fabricante del Ingrediente Farmacéutico Activo, Producto Intermedio y/o Producto Farmacéutico Terminado”* (clasificada con nivel de riesgo Mayor) con la modificación *“Actualización de especificaciones y/o metodologías analíticas para el Ingrediente Farmacéutico Activo, diluyente, adyuvante, intermedios y/o producto terminado (pruebas de liberación y estabilidad), no Farmacopeicos”* (clasificada con nivel de riesgo moderado), pueden ser agrupadas por cuanto guardan relación entre ellas y su clasificación de riesgo sería Mayor, que obedece al nivel superior entre las dos.

b) La modificación *“Cambio de nombre del producto de una marca registrada a nombre genérico”* (clasificada con nivel de riesgo menor-modificación automática) con la modificación *“Cambios en el diseño que no modifiquen el contenido de los textos (color, tamaño de letra, tipo de letra, distribución del texto de los artes)”*, pueden ser agrupadas por cuanto corresponde a modificación con el mismo proceso administrativo (modificación automática).

c) La modificación *“Cambios de excipientes y materiales de partida del Ingrediente Farmacéutico Activo, intermedios y producto terminado”* (clasificada como nivel de riesgo Mayor) con la modificación *“Adición o sustitución de presentaciones comerciales o muestra médica que no requieran estudios de estabilidad”* (clasificado con nivel de riesgo menor- automática), no se pueden agrupar debido a que la modificaciones de riesgo mayor solo pueden agruparse con modificaciones de riesgo moderado o mayor siempre y cuando sean derivadas del mismo cambio. No puede agruparse modificaciones de clasificación menor como modificación de clasificación de riesgo moderado o Mayor.

d) La modificación *“Cambio de un estándar de referencia de uno in-house a uno farmacopéico”* (clasificada con nivel de riesgo menor-notificación de novedad) con la modificación *“Cambio de nombre del producto de una marca registrada a nombre genérico”* (clasificada con nivel de riesgo menor-modificación automática), no se pueden agrupar por cuanto corresponde a modificaciones con procesos administrativos diferentes.

e) Las modificaciones *“Cambio en la vida útil del producto”* con *“Cambios en información farmacológica”*, no se pueden agrupar porque corresponden a modificaciones de tipo, clasificación, tarifas y tiempos de evaluación distintos.

**7.7** Para cambios de fabricación no descritos que potencialmente tengan un impacto moderado o mayor sobre el nivel seguridad, calidad o eficacia, el titular y fabricante del producto a su juicio, conocimiento, datos históricos y experiencia sobre el producto deberá presentar la información de soporte. Se recomienda al interesado para mayor orientación, sostener diálogos previos con la agencia sanitaria antes del sometimiento.

**7.8** Durante la vigencia del registro sanitario los fabricantes, acondicionadores y todos los establecimientos objeto de vigilancia sanitaria que tengan relación con el producto y los procesos vigilados por el Invima, deben mantener las certificaciones de buenas prácticas vigentes y actualizadas. Lo anterior se alinearán a lo previsto en los decretos 334 y 335 de 2022, y en armonía con lo desarrollado en la guía de modificaciones administrativo-legales. La actualización de las certificaciones de Buenas Prácticas de Manufactura se podrá someter a través de la *“Revisión anual o periódica de producto (RAP)”*. Esta aclaración será de aplicación en los trámites relacionados con la Ventanilla Única de Comercio Exterior -VUCE

**7.9** De acuerdo con la información radicada por el interesado para someter la modificación correspondiente, si esta no se ajusta a los lineamientos de la presente guía o no corresponde al nivel de riesgo solicitado, la autoridad sanitaria podrá establecer, durante la evaluación de la solicitud, la necesidad de reclasificar el nivel de riesgo para algunas modificaciones. En este caso, se solicitará al interesado nueva documentación que le permita al Invima evaluar y definir, si el nivel de riesgo se mantiene o debe ser clasificado en un nivel superior.

Para modificaciones clasificadas sin impacto en la calidad y de riesgo menor, la autoridad sanitaria, en el marco de control posterior podrá tomar las acciones respectivas, basado en el análisis de riesgo, si se compromete la calidad, seguridad y eficacia del medicamento

**7.10** Durante la vigencia del registro sanitario del producto, el INVIMA tiene la facultad de adelantar acciones de IVC encaminadas a protección de la salud pública.

**7.11** Aquellas solicitudes de modificación cuya naturaleza impactan sustancialmente las características aprobadas y que lleven a considerar el producto como un medicamento nuevo o un producto de otra categoría sanitaria (Dispositivo médico, fitoterapéutico, homeopático, suplemento dietario, alimento, cosmético), deberán ser sometidas bajo una solicitud de registro sanitario nuevo y no como una modificación al registro sanitario vigente. Para estos casos verifique el Anexo No. 2, parte integral de esta guía. Lo anterior también aplica a lo determinado en la guía de revisión de oficio y de agotamiento de producto, material de envase y empaque.

**7.12** El interesado podrá aportar la evidencia de aprobación para aquellas modificaciones que ya fueron aceptadas por una agencia sanitaria como apoyo para la toma de decisión por parte del Instituto. Sin embargo, esto no es vinculante para el INVIMA ni debe interpretarse que por ello exista imposibilidad de que la entidad sanitaria se forme su propio juicio y tome la decisión correspondiente.

**7.13** Cuando el CVL/PPP se adjunte como documento para soportar el cumplimiento de las BPM, como es el caso de los certificados emitidos por FDA o EMA y durante el estudio del trámite se evidencia que las BPM están vencidas, se solicitará un nuevo certificado que declare que se encuentran vigentes. En todo caso el interesado podrá actualizar la información del expediente con el CVL/PPP que soporte la certificación de las BPM vigentes.

**7.14** Si bien en las secciones de documentos de soporte se citan numerales por separado, no necesariamente se deben allegar en documentos independientes, en este sentido, si la información se puede agrupar o está contenida dentro de un mismo documento, el interesado podrá presentarla de esa manera como soporte de la modificación, teniendo en cuenta mantener el orden secuencial descrito para la respectiva modificación.

**7.15** Cabe recordar que de encontrarse en el control posterior cambios en la información de calidad que no se ajustan a lo indicado por la guía, serán objeto de las medidas contempladas en el artículo 9 del Decreto 334 y de la causal de suspensión establecida en el 21.1 del artículo 21 del referido Decreto.

**7.16** Las modificaciones previamente radicadas ante Invima por titulares de registro sanitario o su apoderado, podrán acogerse a las condiciones y procedimiento del Decreto 334 de 2022 y lo establecido en la presente guía, para lo cual, el interesado deberá tener en cuenta que con base en el artículo 28 del referido, media una solicitud por escrito por parte del titular y el cumplimiento de datos soportes y pago de la tarifa (haciendo el ajuste o renunciando al excedente) respectiva asociados a la presente guía, atendiendo a las pautas, formatos y procedimientos que para ello establezca el Invima.

**7.17** En el presente documento, siempre que se haga alusión a una normatividad, se entenderá que se realizará la aplicación de la misma o de cualquier otra que la adicione, modifique o sustituya.



## ASS-RSA-GU049-GUÍA PARA SOLICITUD DE MODIFICACIONES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

<b>Código</b>	ASS-RSA-GU49
<b>Versión</b>	1
<b>Tipo</b>	Guía
<b>Implementación</b>	03/11/2023
<b>Alcance</b>	Invima
<b>Nivel de confidencialidad</b>	Público

**7.18** El Invima como autoridad sanitaria en el marco de su misionalidad, las funciones de inspección, vigilancia y control y la normatividad sanitaria vigente, adoptará los mecanismos necesarios para garantizar el cumplimiento de las normas técnicas que regulan la materia, evaluar el impacto de las modificaciones implementadas y monitorear la calidad de los productos en etapa de comercialización y durante su ciclo de vida.

### 8. DOCUMENTOS SOPORTE Y ASPECTOS GENERALES A TENER EN CUENTA PARA TODAS LAS MODIFICACIONES

De manera general, todas las solicitudes de modificaciones que se presenten siguiendo los lineamientos establecidos en esta guía, deberán cumplir con las siguientes recomendaciones y allegar los documentos soporte que se indica en esta sección, al ser transversal para todos los tipos de modificaciones presentándola en conjunto con los documentos específicos establecidos en la sección 9.

**8.1** Allegar recibo de pago por concepto de la tarifa vigente, para lo cual deberá cerciorarse de la tarifa correspondiente de acuerdo con lo establecido en el manual tarifario vigente del INVIMA.

**8.2** Formulario de solicitud del trámite en su versión vigente, el cual podrá encontrar en la página web del Invima ([www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)) siguiendo la ruta: Productos vigilados>Medicamentos y productos biológicos>Biológicos y de síntesis química> Autorización de comercialización>Registros sanitarios de medicamentos biológicos. Tener en cuenta, el diligenciamiento correcto de la descripción del cambio solicitado, tabla comparativa antes/ahora puntualmente para el cambio solicitado, resumen de la justificación y listado de los documentos anexos de soporte relacionados con la modificación planteada, en el campo correspondiente del presente formulario.

**8.3** Para realizar trámites ante el INVIMA, el solicitante debe:

- Ser representante legal de la sociedad titular del registro sanitario (verificable a través de RUES o certificado de existencia y representación legal).
- Ser apoderado. En el caso de poderes especiales deberán ser otorgados en las condiciones señaladas por la Ley y requerirán presentación personal por parte del poderdante, además el documento deberá declarar específicamente el/los trámites que el apoderado puede adelantar ante el Instituto. En el caso de poder general se requerirá su nota de vigencia. Para los poderes inscritos en el registro mercantil de la Cámara de Comercio solo se requerirá indicar que el poder se encuentra inscrito y no se requerirá documentación adicional.

**8.4** En el caso de las modificaciones en las cuales se haga referencia a los contratos o su equivalente, se debe, cuando aplique allegar el documento que lo modifique o uno nuevo. En dicho documento se debe especificar, según corresponda, quién es el responsable del almacenamiento de muestras de retención, batch record original, responsable de la liberación de los lotes de producto terminado, responsable de realizar los estudios de estabilidad y análisis de materias primas, incluyendo material de envase y empaque, análisis de producto en proceso y producto terminado, la realización de auditorías de calidad y la disposición de los rechazos, dando cumplimiento a la normatividad que se encuentre vigente.

**8.5** Si alguna de las modificaciones a realizar exige el documento soporte sobre los dispositivos médicos, tenga presente que estos deben figurar en el Certificado respectivo (CVL o CPP) o tener Registro Sanitario en Colombia. Así mismo, debe allegar las especificaciones técnicas de calidad (lo cual puede estar cubierto por los certificados analíticos) y/o descripción del dispositivo y en caso de que aplique, las pruebas de idoneidad o funcionamiento y compatibilidad con el medicamento.

**8.6** Es obligación del titular mantener actualizada la información del producto de forma que las modificaciones estén disponibles para verificación por parte del Instituto En el caso de modificaciones sujetas a control posterior, el titular dispondrá de la información en el momento en que Invima lo requiera de conformidad con el Decreto 334 de 2022.

**8.7** El contenido de los documentos que se presenten debe dar cumplimiento a lo establecido en la normatividad vigente que les aplique.

**8.8** En el caso de los medicamentos que incluyan en su presentación comercial el producto biológico (por ejemplo, vial con liofilizado) y un solvente o diluyente sea de síntesis química o biológico, la vida útil del medicamento en su presentación comercial se otorgará teniendo en cuenta los resultados estudios de estabilidad tanto del producto biológico como del solvente/diluyente, eligiendo el que menor vida útil demuestre tener. No se otorgará por separado vida útil para el producto biológico (vial con liofilizado) y para el solvente.

**8.9** No procederá una modificación al registro sanitario cuando su estado sea cancelado, negado o vencido

**8.10** Si su solicitud incluye agotamiento, consulte la Guía para autorizaciones de agotamiento para medicamentos de síntesis química, gases medicinales, biológicos, medicamentos homeopáticos, radiofármacos, antivenenos y productos fitoterapéuticos.

**8.11** En el caso de las modificaciones en las cuales se haga referencia a los estudios de estabilidad, es posible emplear los diseños de matrices (matrixing) o análisis de extremos (bracketing), siempre que se cuente con los datos de soporte y justificación técnica correspondientes.

**8.12** Las farmacopeas aplicables a las modificaciones son las que se encuentran oficialmente en Colombia, y su aplicación se hará de acuerdo con las transitoriedades definidas en la normatividad sanitaria vigente.

**8.13** En el caso de actualizaciones a las especificaciones o parámetros de calidad definidos por la farmacopea correspondiente para el producto, estas se realizarán en concordancia con lo previsto para ello en el Artículo 95 del Decreto Ley 2106 de 2019 o la norma que lo modifique o sustituya.

## 9. CLASIFICACIÓN DE LAS MODIFICACIONES DE CALIDAD BASADA EN EL NIVEL DE RIESGO

A continuación, se presentan las modificaciones organizadas de acuerdo con el tipo de cambio, con su respectiva clasificación de riesgo, indicando la información documental que deberá ser aportada para adelantar la solicitud ante el Invima.

### 9.1 MODIFICACIONES ASOCIADAS AL PROCESO DE MANUFACTURA

Descripción del cambio	Documentos soporte	Nivel de riesgo	Aspecto a tener en cuenta
<b>Modificaciones del proceso de manufactura</b>			
1. Cambio en el proceso de manufactura del Ingrediente Farmacéutico Activo, intermedios y/o producto terminado.	1, 3, 4, 6-9, 11-15, 16	Mayor	1-7

2. Adición de un nuevo tiempo de espera o cambios en los parámetros aprobados de "holding step" para el Ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado.	3, 6, 9, 11	Moderado	7, 8
3. Cambio en el tamaño de lote y escalas de producción para el Ingrediente Farmacéutico Activo, Diluyente Biológico y/o producto terminado	1, 3, 5, 6, 9-11, 13-15, 16	Mayor	3-5, 7, 9
4. Introducción de pasos de reprocesamiento	2, 3, 6, 11, 13-15	Moderado	1, 3-5, 7

#### Documento soporte

1. Informe de análisis y gestión del riesgo que evalúe el impacto del cambio sobre la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado, podrán orientarse sobre guías internacionales por ejemplo ICHQ9. De no contar con dicho informe, allegar la justificación técnica.
2. Documento que soporte la justificación del nuevo paso de reprocesamiento a incluir (Datos que respalden la causa raíz y efecto del reprocesamiento).
3. Diagrama de flujo y descripción narrativa (incluidos las etapas, parámetros y controles) incluyendo los cambios propuestos en el proceso de fabricación del ingrediente activo farmacéutico y /o producto terminado, según aplique.
4. Documento con la información sobre la caracterización y las pruebas del banco celular de posproducción para el ingrediente farmacéutico activo, si el cambio conlleva a un aumento en el número de generaciones de una población celular.
5. Documento que aporte información sobre la caracterización y prueba del banco de células de postproducción para el producto recombinante o del ingrediente farmacéutico activo para el producto no recombinante. Si el cambio en la escala resulta en un aumento en el número de duplicaciones de población o subcultivos.
6. Informe de la validación del proceso del ingrediente activo farmacéutico y /o producto terminado en las etapas críticas afectadas por el cambio propuesto, que demuestre el desempeño del proceso y la consistencia de los lotes manufacturados.
7. Soporte con la información relacionada con la evaluación de seguridad viral y contaminación potencial con agentes adventicios.
8. Resultados del estudio de comparabilidad del Ingrediente farmacéutico activo previo al cambio y posterior al cambio con respecto a la caracterización (estructura, química, propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza, las impurezas, los contaminantes y otras pertinentes), según corresponda.
9. Resultados del estudio de comparabilidad del proceso de fabricación antes y después, basada en la demostración de la similitud estadística de los controles en proceso involucrados en las etapas críticas de la fabricación del cambio realizado
10. Si el cambio en la escala es sobre la sustancia activa allegar la comparabilidad del Ingrediente farmacéutico Activo previo al cambio y posterior al cambio con respecto a la caracterización (propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza, las impurezas y los contaminantes)
11. Descripción y análisis de datos en tres lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado y/o ingrediente farmacéutico activo, correspondientes al estado previo y posterior al cambio, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación. No es necesario generar simultáneamente resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. Diseño matricial (Matrixing), análisis de extremos (bracketing), el uso de lotes de menor escala, el uso de menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos o lotes no necesariamente fabricados consecutivamente, pueden ser aceptables cuando esté científicamente justificado.
12. Estudios no clínicos y/o clínicos acordes a los resultados del ejercicio de comparabilidad que garanticen que la variabilidad en las características del producto no es relevante a nivel de seguridad y eficacia, si es el caso.
13. Perfil de degradación comparativos y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos pre y post-cambios, en al menos tres lotes

por mínimo 6 meses, si no cuenta con estudios de estabilidad naturales completos

14. Datos de estabilidad natural en al menos tres lotes comerciales comparativos pre y post cambio. Se acepta datos de estabilidad por 6 meses si cuenta con perfil de degradación y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos favorable.

15. Protocolo de estabilidad post-aprobación actualizado.

16. Información de la sección del Plasma Master File (PMF) junto con sus certificados de liberación del pool de plasma de partida del fabricante y certificados de liberación actualizados del PMF por una Agencia sanitaria para el caso de hemoderivados impactados por la modificación.

#### Aspecto a tener en cuenta

1. Tenga en cuenta que las modificaciones propuestas en el proceso deben estar técnicamente sustentadas y deben reflejar un proceso controlado y un producto consistente.
2. Esta modificación no incluye cambios en las semillas o en los bancos celulares; deberá surtir la modificación correspondiente para tal fin.
3. Recuerde que deberá allegar el reporte completo de los estudios de estabilidad natural hasta tiempo de vida útil una vez estos finalicen; además, en caso de falla o incumplimiento de los parámetros establecidos para los estudios en curso, deberá reportar el análisis y medidas tomadas ante el Instituto.
4. Si los estudios de estabilidad acelerados y/o degradativos comparativos pre y post cambios demuestran diferencias significativas, la estabilidad deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos.
5. Los estudios de estabilidad deben estar en concordancia con la Resolución 3690 de 2016, farmacopeas. Adicionalmente puede orientarse bajo lineamientos de guías internacionales en materia de estabilidad de medicamentos biológicos y/o biotecnológicos.
6. Si hay un cambio en el proceso de manufactura de un excipiente de origen biológico deberá surtirse mediante la modificación creada para ese fin.
7. Los informes y/o protocolos allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos en la normatividad sanitaria vigente o farmacopeas. Adicionalmente pueden orientarse en guías internacionales, según corresponda.
8. Tenga en cuenta que las modificaciones propuestas en los tiempos de espera deben estar técnicamente sustentadas y deben reflejar que el proceso de manufactura se encuentra bajo control.
9. Tenga en cuenta que las modificaciones propuestas para el cambio de tamaño de lote y escalas de producción deben estar técnicamente sustentadas y deben reflejar que el producto terminado mantiene las características de calidad seguridad y eficacia previamente establecidas.

## 9.2 MODIFICACIONES RELACIONADAS CON CONTROLES Y PARÁMETROS DEL PROCESO

Descripción del cambio	Documento soporte	Nivel de riesgo	Aspecto a tener en cuenta
<b>Modificaciones relacionadas con controles y parámetros del proceso</b>			
1. Ampliación de los límites de los parámetros y/o controles del proceso de manufactura del Ingrediente Farmacéutico Activo, diluyente, intermedios y/o producto terminado.	1, 4-7	Moderado	1-3

2. Estrechamiento de los límites de los parámetros y/o controles del proceso de manufactura del Ingrediente Farmacéutico Activo, diluyente, intermedios y/o producto terminado.	1, 5	Menor – Notificación de novedad	1, 2, 4
3. Eliminación, sustitución en los controles y/o parámetros del proceso del Ingrediente Farmacéutico Activo, intermedios, diluyente y/o producto terminado.	1 - 5	Moderado	1,2
4. Adición de controles y/o parámetros del proceso del Ingrediente Farmacéutico Activo, intermedios, diluyente y/o producto terminado.	3, 5	Menor – Notificación de novedad	1, 2, 4

#### Documento soporte

1. Documento que soporte la justificación del cambio en los parámetros y/o controles en proceso, tale como Informes técnicos de data histórica que justifique estadísticamente el cambio en los parámetros y/o controles en proceso.
2. Informe de análisis y gestión del riesgo que evalúe el impacto del cambio sobre la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado, podrán orientarse sobre guías internacionales por ejemplo ICHQ9. De no contar con dicho informe, allegar la justificación técnica.
3. Diagrama de flujo y descripción narrativa (incluidos las etapas, parámetros y controles) incluyendo los cambios propuestos en el proceso de fabricación del ingrediente activo farmacéutico y /o producto terminado, según aplique.
4. Resultados del estudio de comparabilidad del proceso de fabricación antes y después, basada en la demostración de la similitud estadística de los controles y parámetros en proceso, involucrados en las etapas críticas de la fabricación del cambio realizado.
5. Descripción y análisis de datos en tres lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado y/o ingrediente farmacéutico activo, correspondientes al estado previo y posterior al cambio, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación. No es necesario generar simultáneamente resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. Diseño matricial (Matrixing), análisis de extremos (bracketing), el uso de lotes de menor escala, el uso de menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos o lotes no necesariamente fabricados consecutivamente, pueden ser aceptables cuando esté científicamente justificado.
6. Resultados de la validación del proceso que demuestre que los criterios actualizados no impactan negativamente el desempeño del proceso y la consistencia de los lotes manufacturados.
7. Información de la sección del Plasma Master File (PMF) junto con sus certificados de liberación del pool de plasma de partida del fabricante y certificados de liberación actualizados del PMF por una Agencia sanitaria para el caso de hemoderivados impactados por la modificación.

#### Aspecto a tener en cuenta

1. Tenga en cuenta que las modificaciones propuestas a los valores de criterios de aceptación deben estar técnicamente sustentadas y deben reflejar que el proceso de manufactura se encuentra bajo control.
2. Si los cambios en los controles y/o parámetros del proceso, conducen a cambios en las etapas del proceso o en las especificaciones de la sustancia activa o el producto terminado previamente aprobadas, deberá realizar la modificación correspondiente.
3. Los informes y/o protocolos allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos por la normatividad sanitaria vigente o farmacopeas. Adicionalmente pueden orientarse en guías internacionales, según corresponda.
4. El criterio de aceptación y nivel de tolerancia de la especificación a estrechar debe encontrarse dentro del rango de aceptación aprobado previamente.

### 9.3 MODIFICACIONES RELACIONADAS CON ESTÁNDARES

Descripción del cambio	Documento soporte	Nivel de riesgo	Aspecto a tener en cuenta
<b>Modificaciones relacionadas con estándares</b>			
1. Cambio de un estándar de referencia de uno in-house a uno farmacopeico.	1	Menor – Notificación de novedad	1
2. Actualización de especificaciones y/o metodologías analíticas en estándares in-house y secundarios del Ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado	2-4	Moderado	2-4
3. Calificación de nuevos lotes de estándar secundario, empleados en el ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado	6	Menor – Automática	2
4. Actualización de protocolos de estándares de referencia, empleados en el ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado	8-9, 15	Moderado	2
5. Calificación de nuevos lotes de estándar in-house empleados en el ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado.	7-8, 10-12	Moderado	2
6. Cambio de la vida útil o periodo de re-test del estándar in-house o secundarios empleados para el Ingrediente Farmacéutico Activo y/o Producto terminado	5, 13-14	Menor – Automática	2
<b>Documento soporte</b>			
1. Certificado de análisis del estándar farmacopeico (número de lote, fecha de vencimiento, proveedor de origen). 2. Calificación o Calibración de los estándares o materiales de referencia propuestos, junto con soportes y certificados de análisis. 3. Informes de validación o verificación en los parámetros de las metodologías analíticas que se vean afectados con la variación de la especificación o justificación en caso de que no se vean afectados los parámetros. 4. Informes de equivalencia entre las metodologías analíticas cuando se emplea un método diferente al farmacopeico. 5. Información básica del origen y fabricación del estándar de referencia cuando este sea no farmacopeico, y cuando sea farmacopeico información de identificación (número de lote, fecha de vencimiento, proveedor de origen). 6. Soporte de la verificación de la aptitud de uso o calibración contra el estándar primario/farmacopeico, junto con sus soportes y certificado de análisis. 7. Para estándar in-house suministrar información básica del origen, fabricación y/o purificación, tipo y tamaño de los lotes. Para un estándar secundario allegar información básica del origen, tipo, tamaño y fecha de fabricación, y adicionalmente se requiere la información del estándar primario relacionada con la identificación (número de lote, fecha de vencimiento, proveedor de origen, fecha de adquisición).			

8. Documento que soporte la justificación del cambio, actualización o modificación en el estándar de referencia, especificación y/o protocolo de calificación.
9. Declaración del fabricante que los cambios registrados en el protocolo no obedecen a modificaciones en la vida útil, especificaciones, condiciones de almacenamiento o técnicas analíticas empleadas de los estándares; en caso de serlo, deberá indicar los números de resoluciones por las cuales fueron aprobados estos previamente por la entidad.
10. Calificación o Calibración de los estándares o materiales de referencia propuestos, junto con soportes y certificados de análisis.
11. Soporte de la caracterización del lote estándar respecto a sus propiedades fisicoquímicas, actividad biológica, pureza, impurezas y estructura química.
12. Allegar la descripción del proceso de fabricación y / o purificación, condiciones de almacenamiento y la estabilidad del material de referencia.
13. Protocolo e informes de resultados de la calificación y pruebas de estabilidad que respalden la extensión o disminución de la vida útil del estándar de referencia in- house o secundario.
14. Para estándares in- house los certificados de análisis con soportes y para un estándar secundario el certificado de estandarización frente al primario, para el tiempo de vida útil solicitado.
15. Informe del protocolo actualizado.

#### Aspecto a tener en cuenta

1. Si el cambio es para alinearse a los requerimientos del estándar establecidos por una farmacopea aceptada, se debe especificar la farmacopea, edición y monografía empleada.
2. Los informes y/o protocolos allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos en la normatividad sanitaria vigente o farmacopeas. Adicionalmente pueden orientarse en guías internacionales, según corresponda.
3. Si la actualización de la especificación se realiza para alinear los requerimientos del estándar a los establecidos por una farmacopea aceptada, se debe especificar la farmacopea, edición y monografía empleada.
4. El cambio en metodologías de análisis debe cumplir con el artículo 95 del Decreto 2106 de 2019 o la que lo sustituya o modifique.

#### 9.4 MODIFICACIONES RELACIONADAS CON ESPECIFICACIONES Y MÉTODOS ANALÍTICOS

Descripción del cambio	Documento soporte	Nivel de riesgo	Aspecto a tener en cuenta
<b>Modificaciones relacionadas con especificaciones y métodos analíticos</b>			
1. Estrechamiento de los límites de especificación de materiales de partida, bancos celulares/semilla, excipientes o adyuvante para la elaboración de Ingrediente Farmacéutico Activo, diluyente, intermedios y/o producto terminado.	1 - 4, 9, 13	Menor – Automática	1-3, 5, 13
2. Actualización de especificaciones y/o metodologías analíticas para el control de excipientes no farmacopeicos.y farmacopeicos.	1, 3, 5 - 8,	Menor- Notificación de novedad	11, 14-17
3. Ampliación de los límites de especificación de materiales de partida, bancos celulares/semilla, excipientes o adyuvante para la elaboración de Ingrediente	1-4, 9, 10, 13	Moderado	1-4

Farmacéutico Activo, diluyente, intermedios y/o producto terminado.			
4. Actualización de especificaciones y/o metodologías analíticas para el Ingrediente Farmacéutico Activo, diluyente, adyuvante, intermedios y/o producto terminado (pruebas de liberación y estabilidad), conforme a las farmacopeas	5-7, 11	Menor – Automática	6-9
5. Actualización de especificaciones y/o metodologías analíticas para el Ingrediente Farmacéutico Activo, diluyente, adyuvante, intermedios y/o producto terminado (pruebas de liberación y estabilidad), no Farmacopeicos	1, 5 - 8, 11 -13	Moderado	5, 6, 10-12

#### Documento soporte

1. Documento que soporte la justificación del cambio/actualización en la especificación y/o metodologías analíticas involucradas en la modificación solicitada.
2. Especificaciones actualizadas de los materiales de partida, bancos celulares/semilla, excipientes o adyuvante.
3. Resultados o certificados de análisis para tres lotes de los materiales de partida, bancos celulares/semilla, excipientes o adyuvante y/o certificados del proveedor, según corresponda.
4. Protocolo actualizado de calificación de los bancos celulares o lotes semilla, en caso que aplique.
5. Documento con especificaciones actualizadas en un formato tabular comparativo antes y después del cambio propuesto, para el excipiente, ingrediente farmacéutico activo, diluyente, adyuvante, intermedios y/o producto terminado, según la modificación solicitada.
6. Cuadro comparativo de los procedimientos analíticos previos y posteriores al cambio, si aplica.
7. Informe de validación o verificación de la metodología analítica conforme a los lineamientos farmacopeicos establecidos, si aplica.
8. Informes de equivalencia entre las metodologías analíticas cuando se emplea un método diferente al farmacopeico, o se reemplaza un método por otro.
9. Declaración de que los procedimientos analíticos y los materiales de partida corresponden a los previamente aprobados (puede estar incluida en la solicitud o numeral 1 en los casos que aplique).
10. Descripción y análisis de datos en tres lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado y/o ingrediente farmacéutico activo, correspondientes al estado previo y posterior al cambio, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación. No es necesario generar simultáneamente resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. Diseño matricial (Matrixing), análisis de extremos (bracketing), el uso de lotes de menor escala, el uso de menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos o lotes no necesariamente fabricados consecutivamente, pueden ser aceptables cuando esté científicamente justificado.
11. Certificados analíticos de tres lotes, con resultados que demuestran la consistencia de la calidad de la nueva especificación o cambio en la metodología analítica empleada.
12. Documento soporte de los estudios no clínicos y/o clínicos, basados en un análisis de riesgo, mostrando que los cambios en las especificaciones no son relevantes a nivel de seguridad y eficacia, si aplica.
13. Información de la sección del Plasma Master File (PMF) junto con sus certificados de liberación del pool de plasma de partida del fabricante y certificados de liberación actualizados del PMF por una Agencia sanitaria para el caso de hemoderivados impactados por la modificación.

#### Aspecto a tener en cuenta

1. El ajuste en las especificaciones debe mantener el mismo o más rigurosa respecto al perfil de impurezas y calidad del material de partida, sustancia activa y producto terminado.
2. En el caso que la actualización de los límites de las especificaciones de los materiales de partida tenga un impacto en las especificaciones de la sustancia activa y/o producto terminado, o en los procedimientos analíticos y/o controles en proceso; deberá realizar la modificación correspondiente para tal fin.
3. No debe haber cambios en los bancos celulares.
4. El cambio no es necesario por eventos recurrentes que surjan durante la fabricación o por problemas de estabilidad.
5. Los informes y/o protocolos allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos por la normatividad sanitaria vigente o farmacopeas. Adicionalmente pueden orientarse en guías internacionales, según corresponda.
6. Si el diluyente tiene registro sanitario en Colombia, deberá realizar la modificación de actualización de especificaciones y/o metodologías analíticas en el expediente del mismo.
7. Para la actualización de metodologías farmacopeicas en suficiente indicar el nombre, edición y número de monografías de la farmacopea oficial empleada.
8. El cambio en metodologías de análisis debe cumplir con el artículo 95 del Decreto 2106 de 2019 o la norma que lo sustituya o modifique.
9. Cuando el ingrediente farmacéutico activo, producto terminado o diluyente cuente con monografía en una de las farmacopeas, deberá cumplir las especificaciones establecidas en la última edición vigente.
10. El cambio no proviene o está justificado en eventos inesperados provenientes de la manufactura. (ej. desviaciones).
11. Si el cambio obedece a solventes residuales, los criterios de aceptación deben estar dentro de límites de aceptación reconocidos o aprobados por las farmacopeas oficiales en Colombia o Guías internacionales, según corresponda.
12. Esta modificación contempla el Reemplazo de la prueba de esterilidad por la prueba de integridad del sistema de cierre
13. El criterio de aceptación y nivel de tolerancia de la especificación a estrechar debe encontrarse dentro del rango de aceptación aprobado previamente
14. Si el cambio corresponde a las metodologías analíticas, los procedimientos nuevos o modificados mantienen o mejoran la precisión, exactitud, especificidad, sensibilidad, etc.
15. Cuando el cambio corresponda a una eliminación de una prueba debe demostrarse que es redundante con otra prueba o ya no es exigida por las farmacopeas oficiales vigentes.
16. Recuerde que el cambio en las especificaciones no puede afectar la funcionalidad del excipiente, ni tener un impacto en la calidad del producto terminado.
17. Recuerde que estos cambios, no deben obedecer a problemas recurrentes o eventos imprevistos en la fabricación o problemas relacionados con la estabilidad.

#### 9.5 MODIFICACIONES RELACIONADAS CON CAMBIOS EN MATERIAS PRIMAS Y EXCIPIENTES

Descripción del cambio	Documento soporte	Nivel de riesgo	Aspecto a tener en cuenta
<b>Adición o eliminación de proveedor de materias primas y excipientes</b>			

1. Adición o sustitución en el proveedor de materias primas o excipientes de origen sintético para el Ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado.	4, 19	Menor – Notificación de novedad	1-5
2. Adición o sustitución en el proveedor de materias primas o excipientes de origen biológico para el Ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado.	5, 7- 9, 10, 19	Moderado	1-5
3. Adición o sustitución en el proveedor de materias primas o excipientes derivados de plasma para el Ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado.	7, 9, 11, 19, 31	Mayor	1-5
<b>Cambios en la fuente de los Materiales de partida o excipiente</b>			
4. Cambios en la fuente de materias primas o excipientes de origen sintético, vegetal y/o biológico a una fuente de origen biológico o humano	1 -3, 5, 7, 8, 10 - 12, 18-22, 25	Mayor	2, 4-9
5. Cambios en la fuente de materias primas o excipientes de origen biológico a una fuente de origen sintético o vegetal.	2, 3, 6, 7, 18 - 23	Moderado	2, 5-10
6. Cambios de excipientes y materiales de partida del Ingrediente Farmacéutico Activo, intermedios y producto terminado	1-3, 8-30	Mayor	4, 6-9 ,11,12

**Documento soporte**

- Informe de análisis y gestión del riesgo que evalúe el impacto del cambio sobre la calidad, seguridad y eficacia de la sustancia activa y/o producto terminado, podrán orientarse sobre guías internacionales por ejemplo ICHQ9. De no contar con dicho informe, allegar la justificación técnica
- Especificaciones actualizadas del material de partida y/o excipiente del fabricante
- Certificado de análisis del material de partida y/o excipiente del fabricante, para al menos tres lotes a escala comercial del excipiente propuesto
- Certificados de análisis para tres lotes del excipiente o materia prima fabricado por el nuevo proveedor
- Certificados o declaración del proveedor del material o excipientes de partida, en el cual se indique que el proceso se llevó a cabo en sitios autorizados para el sacrificio, a partir de animales que cumplen con los requisitos de salud adecuados
- Declaración del fabricante del excipiente de que la manufactura de este es completamente de origen vegetal o sintético
- Presentar un reporte donde se demuestre la comparabilidad entre el material de partida o excipiente propuesto y el aprobado, el cual debe estar enfocado en la caracterización fisicoquímica y el perfil de impurezas
- Documento soporte con información y evidencia de que el material no representa un riesgo potencial de EEB/EET (por ejemplo, nombre del fabricante, especie y tejidos de los que el material es un derivado, país de origen de los animales de origen, uso y aceptación previa del material), para excipientes y/o materiales de partida obtenidos de, o fabricadas con, reactivos obtenidos de fuentes que están en riesgo de transmitir encefalopatía espongiforme bovina/agentes de encefalopatía espongiforme transmisible (EEB / EET) (por ejemplo, origen de rumiantes).
- Prueba que evalúe la eficacia antimicrobiana y el contenido del preservante, si el excipiente cumple funciones de preservante.
- Documento soporte con evaluación de seguridad viral y contaminación potencial con agentes adventicios (pp. ej., impacto en los estudios de eliminación viral) en ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado por el cambio de proveedor o inclusión del nuevo

material de partida y/o excipiente de origen biológico o biotecnológico

11. Documento soporte con datos completos de fabricación y seguridad clínica desde la recolección hasta la fabricación, para respaldar su uso propuesto, en caso de excipientes o materias primas derivados del plasma humano.
12. Documento soporte con información sobre el proceso de fabricación y los controles realizados en pasos críticos del proceso de fabricación del excipiente propuesto, para el caso de excipientes de origen biológico o biotecnológico.
13. Diagrama de flujo y descripción narrativa (incluidos las etapas, parámetros y controles) incluyendo los cambios propuestos en el proceso de fabricación del ingrediente activo farmacéutico y /o producto terminado, según aplique.
14. Actualización sobre especificaciones y procedimientos analíticos del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado, si se ven afectados por el cambio del nuevo material de partida y/o excipiente.
15. Informe de validación/verificación de procedimientos analíticos del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado, considerando los parámetros que se vean afectados por la inclusión del nuevo material de partida y/o excipiente
16. Informe de validación de proceso del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado, con el cambio en el excipiente y/o material de partida que demuestre la consistencia del proceso
17. Resultados del estudio de comparabilidad del proceso de fabricación del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado antes y después, basada en la demostración de la similitud estadística de los controles en proceso involucrados en las etapas críticas de la fabricación del cambio realizado.
18. Resultados del estudio de comparabilidad del Ingrediente farmacéutico activo previo al cambio y posterior al cambio con respecto a la caracterización (estructura, química, propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza, las impurezas, los contaminantes y otras pertinentes), para cambios en materiales de partida involucrados en el proceso de fabricación de este.
19. Descripción y análisis de datos en tres lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado y/o ingrediente farmacéutico activo, correspondientes al estado previo y posterior al cambio, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación. No es necesario generar simultáneamente resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. Diseño matricial (Matrixing), análisis de extremos (bracketing), el uso de lotes de menor escala, el uso de menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos o lotes no necesariamente fabricados consecutivamente, pueden ser aceptables cuando esté científicamente justificado.
20. Perfil de degradación comparativos y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos pre y post-cambios del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado, en al menos tres lotes por mínimo 6 meses, si no cuenta con estudios de estabilidad naturales completos.
21. Datos de estabilidad natural del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado en al menos 3 lotes comerciales comparativos pre y post cambio. Se acepta data por 6 meses si cuenta con perfil de degradación y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos favorable.
22. Protocolo de estabilidad post-aprobación del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado actualizado.
23. Informe de estudios de estabilidad del producto reconstituido (cuando aplique), conforme con la legislación vigente. Adicionalmente pueden orientarse a través de las guías de ICH Q5C.
24. Documento soporte de estudios de excursiones de temperatura por debajo y encima de la temperatura recomendada de almacenamiento, con la nueva formulación
25. Estudios no clínicos y/o clínicos acordes a los resultados del ejercicio de comparabilidad que garanticen que la variabilidad en las características del producto no es relevante a nivel de seguridad y eficacia, si es el caso.

26. Documento soporte con descripción de la fórmula del lote y la formula estandarizada del producto terminado.
27. Documento soporte con información sobre lixiviables y extraíbles cuando se trate de un cambio de excipientes, basado en un análisis de riesgo.
28. Certificados de salud animal expedidos por veterinarios oficiales o una declaración de salud de animales adecuados para uso humano, para ingredientes farmacéuticos activos obtenidos del material biológico.
29. Artes de material de envase y empaque/Información para prescribir/Inserto/Declaración sucinta (las tres últimas en caso de que aplique) conforme a la normatividad vigente, sin modificar los textos previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando lo relacionado con la modificación solicitada.
30. Solicitud de agotamiento de materiales de envase y empaque o producto terminado, si derivado de la modificación aplica.
31. Información de la sección del Plasma Master File (PMF) junto con sus certificados de liberación del pool de plasma de partida del fabricante y certificados de liberación actualizados del PMF por una Agencia sanitaria para el caso de hemoderivados impactados por la modificación.

#### Aspecto a tener en cuenta

1. No deben presentarse cambios en las especificaciones del excipiente o producto farmacéutico fuera de los rangos previamente aprobados por INVIMA.
2. El excipiente no debe influir en la estructura o la conformación del IFA. Por ejemplo, en el proceso de cristalización.
3. Recuerde que para nuevos proveedores deberá realizarse la calificación acorde al sistema de gestión de calidad de la compañía.
4. Los informes y/o protocolos allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos por la normatividad sanitaria vigente o farmacopeas. Adicionalmente pueden orientarse en guías internacionales, según corresponda
5. Tenga en cuenta que la presente modificación solo aplica para cambio en la fuente de la misma materia prima y/o excipiente.
6. El cambio en el tipo/estructura de un adyuvante químico o de un adyuvante biológico requiere la presentación de un nuevo registro sanitario.
7. Si los estudios de estabilidad acelerados y/o degradativos comparativos pre y post cambios demuestran diferencias significativas, la estabilidad deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos.
8. Los estudios de estabilidad deben estar en concordancia con la Resolución 3690 de 2016, farmacopeas oficiales. Adicionalmente puede orientarse bajo lineamientos de guías internacionales en materia de estabilidad de medicamentos biológicos y/o biotecnológicos.
9. Recuerde que deberá allegar el reporte completo de los estudios de estabilidad natural hasta tiempo de vida útil una vez estos finalicen; además, en caso de falla o incumplimiento de los parámetros establecidos para los estudios en curso, deberá reportar el análisis y medidas tomadas ante el Instituto.
10. Tenga en cuenta que las modificaciones propuestas en el cambio de fuente del material de partida y/o excipiente debe estar técnicamente sustentadas y deben reflejar que la sustancia activa y producto intermedio mantiene las características de calidad, seguridad y eficacia previamente establecidas.
11. Tenga en cuenta que si los cambios en la formulación implican un cambio sustancial que indiquen se trata de un producto nuevo se requerirá un nuevo registro sanitario (por ejemplo: nuevas asociaciones, nuevas formas farmacéuticas, cambios en la farmacocinética, cambios en la vía de administración).
12. Tenga presente las recomendaciones emitidas por las Salas Especializadas de Medicamentos acerca de contraindicaciones, precauciones y advertencias de algunos excipientes; a fin de actualizar la información farmacológica, el inserto y el etiquetado del producto terminado.

## 9.6 MODIFICACIONES RELACIONADAS CON LOS EQUIPOS DE FABRICACIÓN

Descripción del cambio	Documento soporte	Nivel de riesgo	Aspecto a tener en cuenta
<b>Modificaciones asociadas con equipos implicados en la fabricación</b>			
1. Cambios mayores relacionados con equipos implicados en la fabricación del Ingrediente farmacéutico activo, Producto Intermedio, Diluyente y/o Producto farmacéutico terminado	1-12	Moderado	1-11
2. Cambios menores relacionados con equipos implicados en la fabricación del Ingrediente farmacéutico activo, Producto Intermedio, Diluyente y/o Producto farmacéutico terminado	2,4	Menor – Notificación de novedad	1,8,10,12
<b>Documento soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Certificado, resolución o acta de visita de BPM en la cual conste el concepto favorable del cambio relacionado con el equipo implicado en el proceso de manufactura; esto si el cambio aplica a una modificación de la certificación. Solo</li> <li>2. Diagrama de flujo y descripción narrativa (incluidos las etapas, parámetros y controles) incluyendo los cambios propuestos en el proceso de fabricación, según aplique.</li> <li>3. Informe de la validación del proceso en las etapas críticas afectadas por el cambio propuesto, que demuestre el desempeño del proceso y la consistencia de los lotes manufacturados.</li> <li>4. Descripción y análisis de datos en tres lotes consecutivos a escala comercial correspondientes al estado previo y posterior al cambio, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación. (certificados de análisis deben ser provistos). No es necesario generar simultáneamente resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. Diseño matricial (Matrixing), análisis de extremos (bracketing), el uso de lotes de menor escala, el uso de menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos o lotes no necesariamente fabricados consecutivamente, pueden ser aceptables cuando esté científicamente justificado.</li> <li>5. Documento soporte con la información sobre la calificación del equipo y estudios de lixiviabiles y extraíbles con el producto a evaluar de acuerdo con la etapa de fabricación involucrada.</li> <li>6. Documento soporte con la información sobre el equipo nuevo y comparación de similitudes y diferencias en cuanto a principios de funcionamiento y especificaciones entre el equipo nuevo y el reemplazado.</li> <li>7. Resultados del estudio de comparabilidad del proceso de fabricación antes y después, basada en la demostración de la similitud estadística de los controles y parámetros en proceso, involucrados en las etapas críticas de la fabricación del cambio realizado.</li> <li>8. Resultados del estudio de comparabilidad del Ingrediente farmacéutico activo previo al cambio y posterior al cambio con respecto a la caracterización (estructura, química, propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza, las impurezas, los contaminantes y otras pertinentes), según corresponda.</li> <li>9. Perfil de degradación comparativos y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos pre y post-cambios, en al menos tres lotes por</li> </ol>			

mínimo 6 meses, si no cuenta con estudios de estabilidad naturales completos.

10. Datos de estabilidad natural en al menos 3 lotes comerciales comparativos pre y post cambio. Se acepta data por 6 meses si cuenta con perfil de degradación y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos favorable.

11. Protocolo de estabilidad post-aprobación actualizado.

12. Protocolos, procedimientos y registros actualizados, cuando se trata de un equipo para uso compartido.

#### Aspecto a tener en cuenta

1. Tenga en cuenta que las modificaciones propuestas en el proceso deben estar técnicamente sustentadas y deben reflejar un proceso controlado y un producto consistente.

2. Recuerde que deberá allegar el reporte completo de los estudios de estabilidad natural hasta tiempo de vida útil una vez estos finalicen; además, en caso de falla o incumplimiento de los parámetros establecidos para los estudios en curso, deberá reportar el análisis y medidas tomadas ante el Instituto.

3. Los estudios de estabilidad deben estar en concordancia con la Resolución 3690 de 2016, farmacopeas oficiales. Adicionalmente puede orientarse bajo lineamientos de guías internacionales en materia de estabilidad de medicamentos biológicos y/o biotecnológicos.

4. Si los estudios de estabilidad acelerados y/o degradativos comparativos pre y post cambios demuestran diferencias significativas, la estabilidad deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos.

5. Nueva tecnología de biorreactores (por ejemplo, un cambio de biorreactores de acero inoxidable a biorreactores desechables) está excluida de esta modificación y debe tramitarse de acuerdo a la modificación de Cambio en el proceso de manufactura del Ingrediente Farmacéutico Activo, intermedios y/o producto terminado.

6. Los informes y/o protocolos allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos por los lineamientos establecidos en la normatividad sanitaria vigente o farmacopeas. Adicionalmente pueden orientarse en guías internacionales, según corresponda

7. Recuerde que las validaciones allegadas deben contar con información respecto a los atributos críticos de calidad (CQA), parámetros críticos del proceso (CPP), escalas de producción, equipos e instalaciones, entre otros.

8. Modificación aplicable para el diluyente que no cuente con Registro Sanitario en Colombia. Si el diluyente cuenta con Registro Sanitario en Colombia, esta debe realizarse en el correspondiente expediente.

9. Esta modificación es aplicable para la adición o reemplazo de un equipo, como por ejemplo: tanque de formulación, carcasa del filtro, liofilizador y línea de llenado.

10. Recuerde que si el diluyente ya cuenta con registro sanitario en Colombia la modificación debe haberse realizado previamente en el expediente correspondiente.

11. Los cambios mayores implican equipos con principios de operación diferente, reemplazo de equipos con materiales diferentes, cambios de equipos implicados en la fermentación.

12. Los cambios menores implican cambios de equipos similar por similar (like for like), reemplazo con versiones más nuevas con mismos principios y materiales.

## 9.7 MODIFICACIONES RELACIONADAS CON EL SITIO DE FABRICACIÓN

Descripción del cambio	Documento soporte	Nivel de riesgo	Aspecto a tener en cuenta
------------------------	-------------------	-----------------	---------------------------

<b>Modificaciones relacionadas con el sitio de fabricación</b>			
1. Adición o sustitución de un envasador del Ingrediente Farmacéutico Activo, Producto Intermedio y/o Producto Farmacéutico Terminado	1, 2, 5, 6, 8, 13, 14, 16-20, 25	Mayor	1, 5-10
2. Adición o sustitución de fabricante del Ingrediente Farmacéutico Activo, Producto Intermedio y/o Producto Farmacéutico Terminado.	1-3, 5-7, 9-24, 26, 27	Mayor	1, 5-13
3. Adición o sustitución de acondicionador secundario/empacador	1, 4, 6, 25, 27	Menor – Automática	1-6
<b>Documento soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Certificado de Buenas prácticas de manufactura (BPM) donde especifique la capacidad para las operaciones solicitadas de acuerdo con las áreas, proceso y método de fabricación, así como para el tipo y características del producto conforme a la normativa vigente.</li> <li>2. Certificado de venta libre o Certificado de producto farmacéutico del país de origen, de acuerdo con la legislación vigente</li> <li>3. Autorización expresa del titular avalando el nuevo laboratorio fabricante declarando las áreas y procesos a efectuar</li> <li>4. Documento firmado que indique la relación entre titular con el nuevo acondicionador</li> <li>5. Informe de análisis y gestión del riesgo que evalúe el impacto del cambio sobre la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado, podrán orientarse sobre guías internacionales por ejemplo ICHQ9. De no contar con dicho informe, allegar la justificación técnica.</li> <li>6. Matriz de responsabilidades actualizada que especifique el nombre del rol, dirección y responsabilidades (por ejemplo, fabricación sustancia activa, fabricación diluyente, procesos de purificación, envasado, liberación etc).</li> <li>7. Documento soporte con la descripción detallada del sistema de codificación de lote</li> <li>8. Documento soporte con la descripción del sistema de numeración de lote empleado para el caso de vacunas</li> <li>9. Documento soporte con la fórmula de lote (incluyendo cantidad, excesos y rendimientos)</li> <li>10. Diagrama de flujo y descripción narrativa (incluidos las etapas, parámetros y controles) del nuevo fabricante del ingrediente activo farmacéutico y /o producto terminado, según aplique</li> <li>11. Documento soporte con la información sobre los estándar o materiales de referencia para la evaluación del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado</li> <li>12. Procedimientos analíticos, validaciones, verificaciones o transferencia de las metodologías analíticas para la evaluación del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado, en caso de que aplique</li> <li>13. Informe de validación del proceso de fabricación del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado, en las etapas del proceso impactadas por la modificación.</li> <li>14. Resultados del estudio de comparabilidad del proceso de fabricación del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado antes y después, basada en la demostración de la similitud estadística de los controles en proceso involucrados en las etapas impactadas por la modificación</li> <li>15. Resultados del estudio de comparabilidad del Ingrediente farmacéutico Activo previo al cambio y posterior al cambio con respecto a la caracterización (estructura, química, propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza, las impurezas, los contaminantes y otras pertinentes), para el cambio o adición del fabricante del ingrediente farmacéutico activo</li> <li>16. Descripción y análisis de tres lotes consecutivos a escala comercial de la sustancia activa, productos intermedios y/o producto terminado, correspondientes al estado previo al cambio y posterior al cambio, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación. No es necesario generar simultáneamente resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. Diseño matricial (Matrixing), análisis de extremos (bracketing), el uso de lotes de menor escala, el uso de menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de</li> </ol>			

lotes representativos o lotes no necesariamente fabricados consecutivamente, pueden ser aceptables cuando esté científicamente justificado

17. Perfil de degradación comparativos y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos pre y post-cambios del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado, en al menos tres lotes mínimo 6 meses, si no cuenta con estudios de estabilidad naturales completos

18. Datos de estabilidad natural del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado en al menos 3 lotes comerciales comparativos pre y post cambio. Se acepta datos de estabilidad por 6 meses si cuenta con perfil de degradación y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos favorable.

19. Protocolo de estabilidad post-aprobación del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado actualizado, incluyendo los lotes en curso y nuevos lotes con el cambio solicitado.

20. Informe de estudios de estabilidad del producto reconstituido (cuando aplique), conforme con la legislación vigente. Adicionalmente pueden orientarse a través de las guías internacionales por ejemplo ICHQ5C.

21. Documento soporte con los estudios de excursiones de temperatura por debajo y encima de la temperatura recomendada de almacenamiento, para el nuevo fabricante.

22. Estudios no clínicos y/o clínicos acordes a los resultados del ejercicio de comparabilidad que garanticen que la variabilidad en las características del producto no es relevante a nivel de seguridad y eficacia, si es el caso.

23. Documento soporte con la información sobre la calidad y los controles de los materiales (por ejemplo, materias primas, materiales de partida) utilizados en el proceso de fabricación

24. Documento soporte con la caracterización de Impurezas derivadas del proceso de fabricación del ingrediente farmacéutico activo o producto terminado.

25. Informe de validación del procedimiento de transporte y cadena de frío del principio activo, producto intermedio y producto terminado. Según corresponda.

26. Artes de material de envase y empaque/Información para prescribir/Inserto (en caso de que aplique) ajustados conforme a lo requerido en la presente modificación acorde a la normatividad vigente, sin modificar los textos previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando el relacionado con la modificación solicitada.

27. Solicitud de agotamiento de materiales de envase y empaque o producto terminado, si derivado de la modificación aplica.

#### Aspecto a tener en cuenta

1. Recuerde que el titular y los fabricantes tienen la obligación de mantener vigente las Buenas Prácticas de Manufactura, para cualquier interviniente en el proceso productivo. Por tanto, la autoridad sanitaria se encuentra en la facultad de verificar su estatus en esta modificación. Es recomendable mantener actualizado el expediente con los enlaces de consulta de los certificados o copia de los mismos. Esta información puede ser adjunta como parte de esta modificación.

2. El contrato celebrado entre el titular y/o importador y el acondicionador debe especificar entre otras cosas la razón social y ubicación del establecimiento a contratar, el cual debe coincidir con el solicitado, el objeto del contrato incluyendo el producto a acondicionar, indicar el o (los) responsables de la liberación del producto terminado, las responsabilidades tanto del contratante como del contratista y debe estar debidamente firmado por las partes.

3. Tener en cuenta que la dirección del acondicionador debe coincidir en los siguientes documentos: Solicitud expresa, contratos y en el certificado de BPM.

4. Los documentos públicos provenientes del exterior deben cumplir con lo establecido en el Código General del proceso, Artículo 251

(traducidos al español y, apostillados, para países que se encuentren en el convenio de la Haya o consularizados y legalizados, para los demás países) y tendrán la vigencia que el mismo documento especifique. En caso de que el documento no establezca dicho término, este se entenderá de un (1) año a partir de la fecha de expedición del mismo.

5. Recuerde allegar la actualización de la matriz de responsabilidades con el cambio solicitado aplicable a Colombia
6. Los certificados de BPM otorgados por el INVIMA se verificarán en la base de datos del instituto.
7. Los estudios de estabilidad deben estar en concordancia con la Resolución 3690 de 2016, farmacopeas. Adicionalmente puede orientarse bajo lineamientos de guías internacionales en materia de estabilidad de medicamentos biológicos y/o biotecnológicos.
8. Si los estudios de estabilidad acelerados y/o degradativos comparativos pre y post cambios demuestran diferencias significativas, la estabilidad deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos.
9. Los informes y/o protocolos allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos en la normatividad sanitaria vigente o farmacopeas. Adicionalmente pueden orientarse en guías internacionales, según corresponda.
10. Recuerde que deberá allegar el reporte completo de los estudios de estabilidad natural hasta tiempo de vida útil una vez estos finalicen; además, en caso de falla o incumplimiento de los parámetros establecidos para los estudios en curso, deberá reportar el análisis y medidas tomadas ante el Instituto.
11. Recuerde que las validaciones allegadas deben contar con información respecto a los atributos críticos de calidad (CQA), parámetros críticos del proceso (CPP), escalas de producción, equipos e instalaciones, entre otros.
12. Si para el cambio o adición del fabricante deriva en un cambio en los materiales de partida, especificaciones, métodos de análisis, formulación deberá realizar la modificación tal fin.
13. Entre los fabricantes no debe existir diferencia en la fuente de los materiales de partida y/o excipientes.

## 9.8 MODIFICACIONES RELACIONADAS CON LOS BANCOS CELULARES Y SEMILLAS

Descripción del cambio	Documento soporte	Nivel de riesgo	Aspecto a tener en cuenta
<b>Modificaciones relacionadas con los bancos celulares y semilla</b>			
1. Cambios en el protocolo de calificación para el banco celular o semilla.	10	Moderado	1-2, 23
2. Cambios en el protocolo de calificación para el banco celular o semilla (más estricto)	10	Menor- Notificación de novedad	1-2, 23, 28
3. Cambios en los sitios de almacenamiento/ sitios de prueba para bancos de células y semillas	1, 15,17	Menor – Automática	1-2, 15, 25-27
4. Cambio en el banco celular por ampliación en vida útil	7, 9, 12, 20	Moderado	1-2,21-26
5. Generación de nuevos lotes del banco celular de trabajo (WCB) y lote semilla de trabajo (WSL) bajo protocolo evaluado.	5, 22, 34	Menor - Notificación de novedad	1-5
6. Generación de nuevos lotes del banco celular de trabajo (WCB). Que no cuentan con protocolo aprobado	5, 9, 12, 22	Moderado	1-4

7. Generación de nuevos lotes del banco semilla de trabajo (WSL). Que no cuentan con protocolo aprobado	4, 9, 12, 22-23, 26-28, 31	Moderado	1-2, 6-11
8. Adaptación del banco celular maestro (MCB) a un nuevo medio de cultivo.	3, 5, 8-9, 12, 22, 24, 26-29, 31,33	Mayorâ€	1-2, 8-11, 13-15
9. Generación de nuevos lotes del banco celular maestro (MCB).	5, 8-9, 12, 22, 26-28, 31, 33	Mayorâ€	1-2, 8-11, 13, 16-17
10. Generación de nuevos lotes del banco semilla maestro (MSL).	4-5, 8, 9, 12, 14, 22-23, 26-28, 31 -33	Mayorâ€	1-2, 8-11, 18-20
11. Cambio en el banco celular/semilla por extensión en el nivel de pasajes.	6, 8-9, 13, 22, 25-28, 31, 33.	Moderado	1-2, 8-11, 25-27
12. Cambio en los sitios de fabricación de los bancos celulares/semilla.	1, 2, 6, 9, 12, 22, 29, 30, 31	Mayorâ€	1-2, 15, 25-27
13. Cambios en las metodologías para la evaluación de bancos celulares/semilla.	10-11, 16, 18-19, 21	Moderado	1-2, 10, 12

#### Documento soporte

1. Documento soporte con evidencia de que los nuevos sitios cumplen con buenas prácticas para la fabricación, almacenamiento y/o realización de pruebas de control de calidad para los bancos celulares y/o semillas, según corresponda.
2. Diagrama de flujo y descripción (incluidos las etapas, parámetros y controles) del proceso de fabricación del banco celular/semilla en el nuevo sitio de fabricación.
3. Documento soporte con la información sobre la composición y características del medio de cultivo, previo y posterior al cambio. (Los certificados de análisis deben ser provistos).
4. Documento soporte con los resultados de los controles de calidad de las materias primas críticas empleadas en la generación de los nuevos lotes de semilla.
5. Informe de la caracterización fisicoquímicas, microbiológicas (por ejemplo: esterilidad, micoplasma y agentes adventicios) y biológicas para los nuevos lotes de bancos celulares/semilla, en el último pasaje de producción aprobado.
6. Informe de la caracterización fisicoquímicas, microbiológicas (por ejemplo: esterilidad, micoplasma y agentes adventicios) y biológicas para los lotes de bancos celulares, en el último pasaje de extensión solicitado en el caso de productos recombinantes. Para el caso de extensión en los pasajes o cambios en el sitio de fabricación de los bancos semilla, deberán presentar las pruebas que demuestran que induce la misma respuesta inmune y estabilidad genética.
7. Informe de la caracterización fisicoquímicas, microbiológicas (por ejemplo: esterilidad, micoplasma y agentes adventicios) y biológicas para los lotes de bancos celulares, en el último pasaje de producción demostrado en el caso de productos recombinantes; mientras que para los productos no recombinantes la caracterización debe ser realizada sobre el principio activo.
8. Informe de estabilidad fenotípica y genotípica del banco celular.

ASS-RSA-GU049-GUÍA PARA SOLICITUD DE MODIFICACIONES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

<b>Código</b>	ASS-RSA-GU49
<b>Versión</b>	1
<b>Tipo</b>	Guía
<b>Implementación</b>	03/11/2023
<b>Alcance</b>	Invima
<b>Nivel de confidencialidad</b>	Público

9. Documento soporte con la calificación de los bancos celulares o bancos semillas, con la modificación solicitada para lo cual se podrán seguir las pautas internacionales que apliquen por ejemplo guías ICH, OMS, Farmacopeas oficiales.
10. Protocolo de calificación actualizado de los bancos celulares o lotes semilla.
11. Documento que soporte la justificación del cambio en el protocolo de calificación o metodologías analíticas involucradas en la evaluación de bancos celulares/semilla, según corresponda.
12. Certificado de análisis de control de calidad de la respectiva liberación del banco celular y/o semilla con la modificación solicitada.
13. Resumen de los resultados en un formato tabular comparativo en el caso de bancos semillas.
14. Documento soporte con la descripción del lote semilla maestro y resumen de los resultados en un formato tabular comparativo.
15. Informe de validación de la cadena de transporte para los bancos celulares y/o semillas, en caso de que aplique.
16. Procedimientos analíticos actualizados, si aplica
17. Documento soporte con la información que demuestra la calificación de la transferencia, verificación y/o validación de las metodologías analíticas, para cambios en los sitios de prueba.
18. Informe de validación y/o verificación de la metodología analítica.
19. Informes de equivalencia entre las metodologías analíticas cuando se reemplace un método farmacopeico por uno no farmacopeico.
20. Certificados analíticos de tres lotes del ingrediente farmacéutico activo, con soportes que demuestran la consistencia de la calidad.
21. Certificados analíticos de tres lotes, con resultados que demuestran la consistencia de la calidad del cambio en la metodología analítica empleada en el análisis de bancos celulares.
22. Descripción y análisis de datos en tres lotes consecutivos a escala comercial del ingrediente farmacéutico activo, correspondientes al estado previo y posterior al cambio, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación. No es necesario generar simultáneamente resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. Diseño matricial (Matrixing), análisis de extremos (bracketing), el uso de lotes de menor escala, el uso de menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos o lotes no necesariamente fabricados consecutivamente, pueden ser aceptables cuando esté científicamente justificado.
23. Informe de la caracterización comparativa pre y post-cambio del antígeno con respecto a propiedades fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas para los nuevos lotes de bancos semilla.
24. Informe de la caracterización comparativa pre y post-cambio del ingrediente farmacéutico activo con respecto a propiedades fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas para la adaptación a los nuevos lotes de bancos maestro.
25. Informe de la caracterización comparativa pre y post-cambio del principio activo en el caso de no recombinantes, con respecto a propiedades fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas.
26. Protocolo de estabilidad post aprobación del ingrediente farmacéutico activo actualizado, incluyendo los lotes en curso y nuevos lotes con el cambio solicitado.
27. Perfil de degradación comparativos y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos pre y post-cambios del ingrediente farmacéutico activo, en al menos tres lotes mínimo 6 meses, si no cuenta con estudios de estabilidad naturales completos.
28. Datos de estabilidad natural del ingrediente farmacéutico activo en al menos 3 lotes comerciales comparativos pre y post cambio. Se aceptan datos por 6 meses si cuenta con el perfil de degradación y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos favorables, según criterio de la Agencia Regulatoria.
29. Resultados del estudio de comparabilidad del proceso de fabricación de los bancos celulares/semilla antes y después, basada en la demostración de la similitud estadística de los cambios realizados.

30. Resultados del estudio de comparabilidad del ingrediente farmacéutico activo previo al cambio y posterior al cambio con respecto a la caracterización (estructura química, propiedades fisicoquímicas, actividad biológica, pureza, impurezas y otras pertinentes), acorde a los resultados del ejercicio de comparabilidad de los bancos celulares/semilla, si es el caso.
31. Estudios no clínicos y/o clínicos acordes a los resultados del ejercicio de comparabilidad que garanticen que la variabilidad en las características del producto no es relevante a nivel de seguridad y eficacia, si es el caso. Así mismo, esta entidad, derivado del estudio de comparabilidad podrá requerirle estudios no clínicos y/o clínicos de considerarlo necesario para ser remitidos a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora.
32. Soporte de data no clínica y clínica. En caso de no requerir estudios *in-vivo*, debe presentar la justificación de la exención de los mismos.
33. Informe de análisis y gestión del riesgo que evalúe el impacto del cambio sobre la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado, podrán orientarse sobre guías internacionales por ejemplo ICHQ9. De no contar con dicho informe, allegar la justificación técnica.
34. Protocolo de generación del banco celular evaluado por el INVIMA.; indicar el radicado y folio en el cual se encuentra el protocolo de generación de nuevos bancos que ya fue sometido a evaluación al INVIMA.

#### Aspecto a tener en cuenta

1. Recuerde realizar la actualización de la(s) sección(es) pertinente(s) del registros sanitario que fueron impactadas por la modificación.
2. Para realizar cualquier trámite ante el INVIMA, debe ser el representante legal de la sociedad titular del Registro Sanitario, o ser abogado y contar con un poder especial autenticado por el otorgante o ser apoderado general mediante escritura pública.
3. El nuevo WCB debe provenir de un MCB previamente aprobado por la agencia sanitaria.
4. El nuevo WCB debe estar entre los niveles de pasaje preaprobados
5. El nuevo WCB debe ser liberado bajo el protocolo o el proceso aprobado que reposa en el dossier.
6. El nuevo WSL debe provenir de un MSL previamente aprobado por la agencia sanitaria.
7. El nuevo WSL debe ser liberado bajo el protocolo o el proceso aprobado que reposa en el dossier
8. Recuerde que deberá allegar el reporte completo de los estudios de estabilidad natural hasta tiempo de vida útil una vez estos finalicen; además, en caso de falla o incumplimiento de los parámetros establecidos para los estudios en curso, deberá reportar el análisis y medidas tomadas ante el Instituto.
9. Los estudios de estabilidad deben estar en concordancia con la Resolución 3690 de 2016, farmacopeas. Adicionalmente puede orientarse bajo lineamientos de guías internacionales en materia de estabilidad de medicamentos biológicos y/o biotecnológicos.
10. Los informes y/o protocolos allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos la normatividad sanitaria vigente o farmacopeas. Adicionalmente pueden orientarse en guías internacionales, según corresponda.
11. Si los estudios de estabilidad acelerados y/o degradativos comparativos pre y post cambios demuestran diferencias significativas, la estabilidad deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos.
12. Para la actualización de metodologías farmacopeicas es suficiente indicar el nombre, edición y numero de monografías de la farmacopea oficial empleada.
13. El nuevo MCB debe ser generado y liberado bajo el protocolo o el proceso aprobado que reposa en el dossier.
14. El INVIMA tiene la potestad de establecer que se requiere un nuevo Registro Sanitario dependiendo de la criticidad del cambio realizado en el medio de cultivo, los estudios presentados e impacto en el producto.
15. Esta modificación no incluye cambios del substrato celular (las células parentales o líneas celulares) o del vector para generar los

nuevos MCB, para los cuales puede requerirse de un nuevo registro sanitario.

16. Cambios del substrato celular (las células parentales o líneas celulares) o del vector para generar los nuevos MCB generalmente requiere de un nuevo registro sanitario.

17. El ingrediente farmacéutico activo proveniente del nuevo banco debe mantener las características estructurales, fisicoquímicas, biológicas y microbiológicas previamente aprobadas por el Instituto.

18. El nuevo MSL debe provenir de un MSL o un WSL previamente aprobado por la agencia sanitaria.

19. El nuevo MSL debe ser generado y liberado bajo el protocolo o el proceso aprobado que reposa en el dossier

20. Nuevas semillas bacterianas o semillas virales que no estén relacionadas con el MSL o el material MSL generalmente requieren de un nuevo registro sanitario.

21. No se deben realizar cambios en las pruebas/criterios de aceptación utilizados para la liberación del banco de células/semillas.

22. No se deben realizar cambios en las condiciones de almacenamiento utilizadas para el banco celular, y las condiciones de transporte del banco celular deben ser validadas.

23. Si los cambios en el protocolo están relacionados con cambios en las especificaciones o metodologías analíticas debe realizarse la modificación dispuestas para tal fin.

24. Los bancos celulares deben estar entre los niveles de pasaje preaprobados.

25. Los bancos celulares/semilla deben ser generados y liberados bajo el protocolo o el proceso aprobado que reposa en el dossier.

26. No se deben realizar cambios en las condiciones de almacenamiento utilizadas para el banco celular/semilla.

27. El ingrediente farmacéutico activo proveniente del nuevo pasaje del banco celular/semilla debe mantener las características estructurales, fisicoquímicas, biológicas y microbiológicas previamente aprobadas por el Instituto.

28. Incluye cambios relacionados con la adición de pruebas de control de calidad, estrechamiento de especificaciones y otros cambios que permitan hacer más estricto el protocolo de calificación del banco o semilla.

## 9.9 MODIFICACIONES ASOCIADAS A LA VIDA ÚTIL (IFA Y PT)

Descripción del cambio	Documento soporte	Nivel de riesgo	Aspecto a tener en cuenta
<b>Modificaciones asociadas a la vida útil (IFA y PT)</b>			
1. Cambios en el protocolo de estabilidad post-aprobación del Ingrediente Farmacéutico Activo, intermedio y/o Producto terminado	1-3	Menor – Automática	1-2, 9
2. Reducción en la vida útil del Ingrediente Farmacéutico Activo, intermedios y/o producto terminado.	3-6, 8	Menor – Automática	3-5, 7
3. Reducción en la vida útil del Ingrediente Farmacéutico Activo, intermedios y/o producto terminado por problemas relacionados con calidad	3-8	Moderado	3-5, 8
4. Aumento en la vida útil del Ingrediente Farmacéutico Activo, intermedios y/o producto terminado.	3, 5, 8-9	Moderado	3-5

5. Cambios en las condiciones de almacenamiento del Ingrediente Farmacéutico Activo, diluyente, reconstituido, intermedios y/o producto terminado.	3, 9 -12	Moderado	3-4, 6
6. Reporte de los estudios de estabilidad natural concluidos a fin de vida útil.	6	Menor - Notificación de novedad	6

#### Documento soporte

1. Documento soporte de justificación y soportes técnicos del cambio en el protocolo de estabilidad (p ej., data de estabilidad histórica)
2. Declaración del fabricante que los cambios registrados en el protocolo no obedecen a modificaciones en la vida útil, condiciones de almacenamiento o técnicas analíticas empleadas en la estabilidad del ingrediente farmacéutico activo y/o el producto terminado; en caso de serlo, deberá indicar los números de resoluciones por las cuales fueron aprobados estos previamente por la entidad
3. Protocolo de estabilidad actualizado y compromiso de estabilidad, con su debida justificación
4. Documento que soporte la justificación del cambio en la vida útil del Ingrediente Farmacéutico Activo, intermedios y/o producto terminado
5. Resumen de pruebas de estabilidad y resultados (por ejemplo, estudios realizados, protocolos utilizados, resultados obtenidos)
6. Resultados de las pruebas de estabilidad en condiciones de tiempo real/temperatura real que cubran la vida útil propuesta generada en al menos tres lotes a escala comercial, a menos que se justifique lo contrario
7. Informe de las acciones correctivas a realizar por la disminución de la vida útil del producto terminado, cuando es derivado de un problema de calidad (problemas derivados de la fabricación o estabilidad, etc.)
8. Artes de material de envase y empaque/Información para prescribir/Inserto (en caso de que aplique) serán ajustados “únicamente en el cambio señalado” conforme a lo aprobado en la modificación
9. Informe de estudio de estabilidad natural de la sustancia activa, productos intermedios, producto terminado y/o producto reconstituido (punto final de vida útil) de conformidad con la legislación vigente, aplicables en al menos tres lotes a escala comercial cubriendo la vida útil propuesta. Para intermedios, datos que demuestren que la extensión de la vida útil no tiene un impacto negativo en la calidad del ingrediente farmacéutico activo y/o el producto terminado
10. Artes de material de envase incluyendo los pantones, conforme al Decreto 677 de 1995 o las normas que lo complementen o sustituya, sin modificación en los textos previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando el relacionado con la modificación solicitada, para cambios que afecten al producto terminado.
11. Inserto y/o información para prescribir actualizado con el cambio de condiciones de almacenamiento (según corresponda). para cambios que afecten al producto terminado.
12. Información de la sección del Plasma Master File (PMF) junto con sus certificados de liberación del pool de plasma de partida del fabricante y certificados de liberación actualizados del PMF por una Agencia sanitaria para el caso de hemoderivados impactados por la modificación.

#### Aspecto a tener en cuenta

1. El protocolo de post-aprobación debe estar en concordancia con la Resolución 3690 de 2016, farmacopeas oficiales.
2. Los informes y/o protocolos allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos la normatividad sanitaria vigente o farmacopeas. Adicionalmente pueden orientarse en guías internacionales, según corresponda.
3. Tener en cuenta que el sistema envase cierre y condiciones de almacenamiento deben ser las mismas que a la fecha se encuentra aprobado por la autoridad sanitaria

4. Tener en cuenta, que no se deben modificar los textos previamente aprobados por este despacho en los artes de material de envase y empaque/ Información para prescribir/Inserto únicamente el ajuste objeto de la modificación.
5. La reducción/ampliación de vida útil del solvente se radica como parte del producto final, dado que el diluyente hace parte integral del producto y la vida útil que se otorga no es independiente, si no la menor de los componentes que conforman el medicamento.
6. Tenga en cuenta que los estudios de estabilidad natural allegados deberán cubrir la totalidad del tiempo solicitado y deberán cumplir con lo establecido en la Resolución 3690 de 2016.
7. La reducción de la vida útil no es necesaria por acontecimientos recurrentes que surjan durante la fabricación o por problemas de estabilidad.
8. Esta modificación incluye la reducción tal como está envasado para la venta, después de abrir y después de dilución o reconstitución del producto terminado
9. Esta modificación aplica para aquellos casos en los que se pretenda actualizar el protocolo de estabilidad post-aprobación sin cambios asociados, como única solicitud

#### 9.10 MODIFICACIONES RELACIONADAS CON EL SISTEMA ENVASE-CIERRE

Descripción del cambio	Documento soporte	Nivel de riesgo	Aspecto a tener en cuenta
<b>Modificaciones relacionadas con el sistema envase – cierre</b>			
1. Eliminación de un sistema de envase/cierre del Ingrediente farmacéutico activo, Producto Intermedio.	1	Menor – Notificación de novedad	1
2. Reemplazo o adición de proveedor del sistema envase cierre.	2-3	Menor – Notificación de novedad	2,3
3. Estrechamiento de un criterio de aceptación del sistema de envase/cierre del Ingrediente farmacéutico activo, diluyente, intermedios y/o producto terminado.	4-5	Menor – Notificación de novedad	2,4
4. Actualización de especificaciones y/o metodologías analíticas para el sistema envase cierre del Ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado	5 – 9	Menor – Automática	5-7
5. Ampliación de un criterio de aceptación del sistema de envase/cierre del Ingrediente farmacéutico activo, diluyente, intermedios y/o producto terminado.	4-5, 10-11	Moderado	9
6. Adición o sustitución en el sistema de envase/cierre para almacenamiento del Ingrediente Farmacéutico Activo y Producto Intermedio	11-18	Moderado	10-13
<b>Documento soporte</b>			
1. Listado sobre las presentaciones y tipo de material del sistema de envase/cierre del Ingrediente farmacéutico activo, diluyente, intermedios que permanecen activas.			

ASS-RSA-GU049-GUÍA PARA SOLICITUD DE MODIFICACIONES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

<b>Código</b>	ASS-RSA-GU49
<b>Versión</b>	1
<b>Tipo</b>	Guía
<b>Implementación</b>	03/11/2023
<b>Alcance</b>	Invima
<b>Nivel de confidencialidad</b>	Público

2. Declaración del fabricante o el titular que no existen cambios en el sistema envase cierre al previamente aprobado.
3. Certificados de análisis o equivalente para el sistema envase cierre; en forma comparativa para el anterior y el nuevo proveedor.
4. Especificaciones actualizadas para el nuevo sistema de cierre.
5. Documento soporte con los resultados o certificados de análisis del material del sistema envase/cierre con el cambio propuesto, incluyendo los certificados del proveedor.
6. Especificaciones actualizadas para el sistema de cierre en un formato tabular comparativo antes y después del cambio propuesto.
7. Informe de validación o verificación de la metodología analítica conforme a los lineamientos farmacopeicos establecidos, si aplica.
8. Informes de equivalencia entre las metodologías analíticas cuando se emplea un método diferente al farmacopeico.
9. Procedimientos analíticos actualizados, si aplica.
10. Documento soporte con las pruebas de funcionamiento, ensamblaje, controles en las líneas de llenado y/o liberación del producto que puedan verse afectadas, por ejemplo, hermeticidad.
11. Descripción de tres lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado y/o sustancia activa, correspondientes al estado previo al cambio y posterior al cambio y resumen de los resultados de las pruebas de control en proceso y pruebas de liberación presentados como datos cuantitativos, en formato tabular comparativo. No es necesario generar simultáneamente resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. Diseño matricial (Matrixing), análisis de extremos (bracketing), el uso de lotes de menor escala, el uso de menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos o lotes no necesariamente fabricados consecutivamente, pueden ser aceptables cuando esté científicamente justificado.
12. Especificaciones de calidad del sistema envase/cierre propuesto, certificados de calidad de liberación, estudios de idoneidad, dimensiones y estudios de lixiviables y extraíbles.
13. Informe comparativo que demuestre que el sistema de cierre de contenedores propuesto es al menos equivalente al sistema de envase/cierre previamente aprobado.
14. Perfil de degradación comparativos y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos pre y post-cambios, en al menos tres lotes por mínimo 6 meses, si no cuenta con estudios de estabilidad naturales completos.
15. Datos de estabilidad natural en al menos 3 lotes comerciales del ingrediente farmacéutico activo o producto intermedio de lo que lleve en curso, mínimo 6 meses o estudios finalizados para aquellos que tengan una vida útil inferior a este término.
16. Protocolo de estabilidad post-aprobación actualizado.
17. Informe validación correspondiente a la etapa de envasado del proceso de fabricación, en caso de verse afectado por el cambio.
18. Información de la sección del Plasma Master File (PMF) junto con sus certificados de liberación del pool de plasma de partida del fabricante y certificados de liberación actualizados del PMF por una Agencia sanitaria para el caso de hemoderivados impactados por la modificación.

#### Aspecto a tener en cuenta

1. Esta modificación aplica siempre que el medicamento cuente con otro sistema de envase/cierre ya aprobado dentro del Registro Sanitario.
2. Un cambio en el sistema envase cierre para el producto terminado que incluya nuevos materiales de construcción, cambios en dimensiones, forma, proceso de esterilización y/o especificaciones deberá realizarse como la modificación: "Adición o sustitución de presentaciones comerciales que requieran estudios de estabilidad y/o adición o sustitución de un sistema envase/cierre de producto terminado. "

3. Recuerde que para nuevos proveedores deberá realizarse la calificación acorde al sistema de gestión de calidad de la compañía
4. El criterio de aceptación y nivel de tolerancia de la especificación a estrechar debe encontrarse dentro del rango de aceptación aprobado previamente
5. Cuando el cambio corresponda a una eliminación de una prueba debe demostrarse que es redundante con otra prueba o ya no es exigida por las farmacopeas oficiales vigentes.
6. Recuerde que el cambio en las especificaciones no puede afectar la funcionalidad del sistema envase cierre y no tener un impacto en la calidad del producto terminado.
7. Si el cambio corresponde a la adición de una prueba, recuerde que este no se debe a problemas recurrentes en la fabricación o problemas relacionados con la estabilidad.
8. Si el cambio corresponde a las metodologías analíticas, los procedimientos nuevos o modificados mantienen o mejoran la precisión, exactitud, especificidad, sensibilidad, etc.
9. Tenga en cuenta que las modificaciones propuestas en la adición o cambio en el sistema de envase cierre deben estar técnicamente sustentadas y deben reflejar que la sustancia activa y producto intermedio mantiene las características de calidad seguridad y eficacia previamente establecidas.
10. Si los estudios de estabilidad acelerados y/o degradativos comparativos pre y post cambios demuestran diferencias significativas, la estabilidad deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos.
11. Los informes y/o protocolos allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos por la normatividad sanitaria vigente o farmacopeas. Adicionalmente pueden orientarse en guías internacionales según corresponda.
12. Recuerde que deberá allegar el reporte completo de los estudios de estabilidad natural hasta tiempo de vida útil una vez estos finalicen; además, en caso de falla o incumplimiento de los parámetros establecidos para los estudios en curso, deberá reportar el análisis y medidas tomadas ante el Instituto.
13. Los estudios de estabilidad deben estar en concordancia con la Resolución 3690 de 2016, farmacopeas. Adicionalmente puede orientarse bajo lineamientos de guías internacionales en materia de estabilidad de medicamentos biológicos y/o biotecnológicos.

## 9.11 MODIFICACIONES FRENTE A LAS PRESENTACIONES COMERCIALES DE PRODUCTO

Descripción del cambio	Documento soporte	Nivel de riesgo	Aspecto a tener en cuenta
<b>Modificaciones frente a las presentaciones comerciales de producto</b>			
1. Eliminación de presentaciones comerciales o sistema envase- cierre de producto terminado y/o diluyente	1	Menor – Automática	1
2. Adición o sustitución de presentaciones comerciales o muestra médica que no requieran estudios de estabilidad	2-6	Menor – Automática	1-5
3. Adición o sustitución de presentaciones comerciales que requieran estudios de estabilidad y/o adición o sustitución de un sistema envase/cierre de producto terminado.	4,6, 7-20	Moderado	3, 6-13
<b>Modificaciones asociadas con unificación de registros sanitarios de medicamentos biológicos</b>			

4. Modificaciones asociadas con unificación de registros sanitarios de medicamentos biológicos.	20- 31	Moderado	2,13-18
<b>Documento soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Informe de análisis de impacto para el suministro y distribución en el producto terminado: Debe exponerse el motivo de eliminación/exclusión, analizar causas, efectos y acciones en el suministro y distribución en Colombia</li> <li>2. Documento soporte con la descripción de la presentación comercial o muestra médica solicitadas.</li> <li>3. Documento soporte con la justificación técnica de no requerir estudios de estabilidad para la adición de la presentación comercial o muestra médica.</li> <li>4. Artes de material de envase y empaque/Información para prescribir/Inserto (en caso de que aplique) conforme a la normatividad vigente, sin modificar los textos previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando lo relacionado con la modificación solicitada.</li> <li>5. Documento soporte con la información técnico legal que avale los dispositivos en combinación con el medicamento, según sea el caso y la normatividad vigente, si el cambio obedece a cambios, adición o eliminación de los dispositivos médicos.</li> <li>6. Solicitud de IUM para las nuevas presentaciones comerciales, muestra médica y/o para las presentaciones anteriormente aprobadas que no lo posean.</li> <li>7. Certificado de venta libre o Certificado de producto farmacéutico del país de origen, de acuerdo con la legislación vigente. Cuando aplique.</li> <li>8. Informe de análisis y gestión del riesgo que evalúe el impacto del cambio en el proceso y la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado, podrán orientarse sobre guías internacionales por ejemplo ICHQ9. De no contar con dicho informe, allegar la justificación técnica.</li> <li>9. Documento soporte con la fórmula de lote actualizada (incluyendo cantidad, excesos y rendimientos), en los casos que aplique</li> <li>10. Descripción del proceso de fabricación (incluidos parámetros y procesos) de la etapa impactada por la modificación.</li> <li>11. Informe de la validación del proceso en las etapas críticas afectadas por el cambio propuesto, que demuestre el desempeño del proceso y la consistencia de los lotes manufacturados.</li> <li>12. Resultados del estudio de comparabilidad del proceso de fabricación, basada en la demostración de la similitud estadística de las etapas impactadas por la modificación.</li> <li>13. Descripción y análisis de datos en tres lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado, correspondientes al estado previo y posterior al cambio, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación. (Certificados de análisis deben ser provistos en la sección correspondiente). No es necesario generar simultáneamente resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. Diseño matricial (Matrixing), análisis de extremos (bracketing), el uso de lotes de menor escala, el uso de menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos o lotes no necesariamente fabricados consecutivamente, pueden ser aceptables cuando esté científicamente justificado.</li> <li>14. Estudios no clínicos y/o clínicos acordes a los resultados del ejercicio de comparabilidad que garanticen que la variabilidad en las características del producto no es relevante a nivel de seguridad y eficacia, si es el caso. Así mismo, esta entidad, derivado del estudio de comparabilidad podrá requerirle estudios no clínicos y/o clínicos de considerarlo necesario para ser remitidos a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora.</li> <li>15. Perfil de degradación comparativos y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos pre y post-cambios, en al menos tres lotes por mínimo 6 meses, si no cuenta con estudios de estabilidad naturales completos.</li> </ol>			

16. Datos de estabilidad natural en al menos 3 lotes comerciales comparativos pre y post cambio. Se acepta data por 6 meses si cuenta con perfil de degradación y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos favorable.
17. Protocolo de estabilidad post-aprobación actualizado.
18. Informe de estudios de estabilidad del producto reconstituido (realizados al inicio y final de lotes), de acuerdo con la legislación vigente (cuando aplique).
19. Especificaciones de calidad del sistema envase/cierre propuesto, certificados de calidad de liberación, plano mecánico, estudios de idoneidad, dimensiones y estudios de lixiviables y extraíbles.
20. Especificaciones de calidad para la nueva presentación comercial.
21. Declaración que indique que la información farmacológica de las diferentes presentaciones es la misma y no hay cambios en el proceso de manufactura del principio activo y el producto terminado, siendo fabricadas en la misma línea de producción e iguales etapas; exceptuando la etapa de envasado.
22. Ajuste del nombre del producto, si este incluía la concentración por unidad, de forma que se exprese por mililitro.
23. Composición expresada por cada mililitro de solución y por volumen de presentación.
24. Documento soporte con la fórmula de lote estandarizado (se puede expresar en términos del volumen final producido o el número de unidades envasadas, indicando el volumen al cual se estén llenando las mismas).
25. Especificaciones de liberación y estabilidad para cada presentación.
26. Informe de los estudios de estabilidad del producto terminado y del producto en uso (reconstituido y/o diluido, si aplica) para cada presentación o volumen, acorde a la normatividad vigente.
27. Artes de material de envase y empaque conforme al Decreto 677 de 1995 o las normas que lo complementen o sustituya. Estas deben mantener un único diseño para todas las presentaciones comerciales y/o muestra médica.
28. Inserto en donde únicamente se ajuste la información de presentaciones, se exprese la composición por mL, e incluya únicamente el registro del expediente donde solicita la unificación.
29. Solicitud de IUM para todas las presentaciones que se amparan en la unificación de registros.
30. Documento soporte con la información técnico legal que avale los dispositivos en combinación con el medicamento según sea el caso y la normatividad vigente, para cada presentación.
31. Informe de validación de la etapa de envasado, si esta es diferente para las presentaciones a unificar.

#### Aspecto a tener en cuenta

1. En la carta memorial debe declarar la presentación(es) comercial (es) a excluir con su código CUM/IUM a ser inactivado
2. Los artes de envase y empaque, inserto e información para prescribir deben mantener los textos previamente aprobados en el registro sanitario, exceptuando el ajuste objeto de la modificación.
3. Las nuevas presentaciones no deben corresponder a promociones u otras estrategias publicitarias.
4. Por esta modificación puede ingresar cambios de cualquier parte del material de envase que no entre en contacto con el producto terminado (p. ej. como es el color de las tapas flip-off o anillos de las ampollas, cambio del capuchón o protección de las agujas). Así mismo la eliminación, cambio o inclusión de dispositivos médicos que no entren en contacto directo con el medicamento y sean requeridos para su correcta administración.
5. La nueva presentación no debe impactar la dosificación, uso, seguridad o estabilidad del medicamento.
6. Tenga en cuenta que las modificaciones propuestas en la adición de presentaciones comerciales o cambio en el sistema de envase cierre, deben estar técnicamente sustentadas y deben reflejar que el producto terminado mantiene las características de calidad seguridad y eficacia

previamente establecidas.

7. Recuerde que se autoriza un único diseño de artes de material de envase y empaque por producto

8. Esta modificación no contempla la adición de presentaciones comerciales por cambio en el diluyente, esta corresponde a "Cambios de diluyente".

9. El nuevo tamaño del envase o presentación comercial debe ser acorde al régimen de dosificación y la duración del tratamiento aprobados para el producto

10. Si los estudios de estabilidad acelerados y/o degradativos comparativos pre y post cambios demuestran diferencias significativas, la estabilidad deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos.

11. Los informes y/o protocolos allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos la normatividad sanitaria vigente o farmacopeas. Adicionalmente pueden orientarse en guías internacionales, según corresponda.

12. Recuerde que deberá allegar el reporte completo de los estudios de estabilidad natural hasta tiempo de vida útil una vez estos finalicen; además, en caso de falla o incumplimiento de los parámetros establecidos para los estudios en curso, deberá reportar el análisis y medidas tomadas ante el Instituto.

13. Los estudios de estabilidad deben estar en concordancia con la Resolución 3690 de 2016, farmacopeas. Adicionalmente puede orientarse bajo lineamientos de guías internacionales en materia de estabilidad de medicamentos biológicos y/o biotecnológicos.

14. El contenido del producto debe expresarse por mililitro y conservar el mismo nombre. Para cada concentración de producto se deberá utilizar un color en los artes que permitan diferenciar cada una de ellas, conservando el mismo diseño, de acuerdo con lo previsto en la Circular Externa 1000-131-18 del Invima o aquella que la modifique o sustituya.

15. Recuerde que las solicitudes de pérdida de fuerza ejecutoria en el o los demás expedientes en los que no se solicitó la unificación, solo se deben radicar una vez se indique por comunicado dado por el Instituto, de acuerdo con lo previsto en la Circular Externa 1000-131-18 del Invima o aquella que la modifique o sustituya.

16. Posterior a la firmeza de la unificación de registros, en cada expediente deberá realizar la solicitud de agotamiento de producto terminado y materiales de empaque y envase, de acuerdo con lo previsto en la Circular Externa 1000-131-18 del Invima o aquella que la modifique o sustituya.

17. Los intervinientes en el proceso de fabricación, material de envase, formulación e información farmacológica, de los registros a unificar, deben ser iguales. Tener en cuenta que para aplicar a la unificación de registros la única variación, en cada presentación, debe ser el volumen de llenado, de acuerdo con lo previsto en la Circular Externa 1000-131-18 del Invima o aquella que la modifique o sustituya.

18. En la solicitud expresa deben indicarse los expedientes y números de registros sanitarios a unificar, de acuerdo con lo previsto en la Circular Externa 1000-131-18 del Invima o aquella que la modifique o sustituya.

## 9.12 MODIFICACIONES RELACIONADAS CON EL ADYUVANTE

Descripción del cambio	Documento soporte	Nivel de riesgo	Aspecto a tener en cuenta
<b>Modificaciones relacionadas con el adyuvante</b>			

1. Adición o sustitución del fabricante de un adyuvante de origen biológico.	1-2, 4-9, 11-20, 22-23	Mayorâ€	1-8
2. Adición o sustitución del fabricante de un adyuvante de origen sintético.	2, 5, 7, 9, 11-17, 23-25	Moderado	1-7, 9
3. Cambio en el proceso de manufactura del adyuvante de origen biológico	3, 5, 10-16, 18-23	Mayorâ€	1-5, 7, 10
4. Cambio en el proceso de manufactura del adyuvante de origen sintético	3, 5, 11-16, 18	Moderado	1-5, 7, 10

#### Documento soporte

1. Certificado de Buenas prácticas de manufactura (BPM) donde especifique la capacidad para las operaciones solicitadas de acuerdo con las áreas, proceso y método de fabricación, así como para el tipo y características del producto.
2. Matriz de responsabilidades actualizada que especifique el nombre del rol, dirección y responsabilidades (por ejemplo, fabricación sustancia activa, fabricación diluyente, procesos de purificación, envasado, liberación etc.) de la instalación propuesta.
3. Documento soporte con la descripción de las propiedades generales, incluyendo estabilidad, rasgos característicos y datos de caracterización del adyuvante, según corresponda.
4. Documento soporte con la información sobre la calidad y los controles de los materiales (por ejemplo, materias primas, materiales de partida) utilizados en la fabricación del adyuvante propuesto.
5. Diagrama de flujo y descripción narrativa (incluidos las etapas, parámetros y controles) del proceso de fabricación del adyuvante.
6. Documento soporte con la fórmula de lote para la fabricación del adyuvante (incluyendo cantidad, excesos y rendimientos).
7. Especificaciones actualizadas (fisicoquímicas, biológicas y microbiológicas) del adyuvante con el cambio propuesto. Incluir propiedades generales y datos de caracterización.
8. Procedimientos analíticos, validaciones, verificaciones o transferencia de las metodologías analíticas para la evaluación del adyuvante, en caso de que el análisis se realiza en un sitio diferente al aprobado.
9. Informe de validación de las etapas críticas del proceso de fabricación del adyuvante.
10. Informes de estudios de validación del proceso para la fabricación del adyuvante que involucre la modificación solicitada o justificación de no ser necesaria.
11. Descripción de los lotes y análisis de datos en tres lotes consecutivos a escala comercial del adyuvante, correspondientes al estado previo y posterior al cambio, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación.
12. Descripción y análisis de datos en tres lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado, correspondientes al estado previo y posterior al cambio, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación. No es necesario generar simultáneamente resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. Diseño matricial (Matrixing), análisis de extremos (bracketing), el uso de lotes de menor escala, el uso de menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos o lotes no necesariamente fabricados consecutivamente, pueden ser aceptables cuando esté científicamente justificado.
13. Protocolo de estabilidad post-aprobación del producto terminado actualizado.
14. Perfil de degradación comparativos y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos pre y post-cambios del producto terminado, en al menos tres lotes por mínimo 6 meses, si no cuenta con estudios de estabilidad naturales completos.

15. Datos de estabilidad natural del producto terminado en al menos 3 lotes comerciales comparativos pre y post cambio. Se aceptan datos por 6 meses si cuenta con el perfil de degradación y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos favorables.
16. Informe de los estudios de estabilidad natural y acelerados que demuestren la vida útil solicitada para el adyuvante.
17. Informe de estudios de estabilidad del producto reconstituido (cuando aplique), conforme con la legislación vigente. Adicionalmente pueden orientarse a través de las guías de ICH Q5C
18. Información relacionada con la evaluación de seguridad viral y contaminación potencial con agentes adventicios (p. ej., impacto en los estudios de eliminación viral) para adyuvante de origen biológico.
19. Documento soporte con información y evidencia de que el material no representa un riesgo potencial de EEB/EET (por ejemplo, nombre del fabricante, especie y tejidos de los que el material es un derivado, país de origen de los animales de origen, uso y aceptación previa del material), para adyuvantes obtenidos de, o fabricadas con, reactivos obtenidos de fuentes que están en riesgo de transmitir encefalopatía espongiforme bovina/agentes de encefalopatía espongiforme transmisible (EEB / EET) (por ejemplo, origen de rumiantes).
20. Resultados del estudios de comparabilidad del adyuvante de origen biológico previo al cambio y posterior al cambio con respecto a la caracterización (estructura, química, propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza, las impurezas, los contaminantes y otras pertinentes), según corresponda.
21. Resultados del estudio de comparabilidad del proceso de fabricación del adyuvante de origen biológico antes y después, basada en la demostración de la similitud estadística de los controles en proceso involucrados en las etapas críticas de la fabricación relacionadas con cambio realizado.
22. Estudios no clínicos y/o clínicos acordes a los resultados del ejercicio de comparabilidad para adyuvantes que garanticen que la variabilidad en las características del producto no es relevante a nivel de seguridad y eficacia, si es el caso. Así mismo, esta entidad, derivado del estudio de comparabilidad podrá requerirle estudios no clínicos y/o clínicos de considerarlo necesario para ser remitidos a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora.
23. Informe de análisis y gestión del riesgo que evalúe el impacto del cambio sobre la calidad, seguridad y eficacia de la sustancia activa y/o producto terminado, podrán orientarse sobre guías internacionales por ejemplo ICHQ9. De no contar con dicho informe, allegar la justificación técnica.
24. Documento que soporte el cumplimiento de las condiciones sanitarias para la fabricación del adyuvante.
25. Declaración del fabricante del adyuvante de que la manufactura de este es completamente de origen vegetal o sintético.

#### Aspecto a tener en cuenta

1. Los informes y/o protocolos allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos por la normatividad sanitaria vigente o farmacopeas. Adicionalmente pueden orientarse en guías internacionales, según corresponda.
2. Para realizar cualquier trámite ante el INVIMA, debe ser el representante legal de la sociedad titular del Registro Sanitario, o ser abogado y contar con un poder especial autenticado por el otorgante o ser apoderado general mediante escritura pública.
3. Recuerde que las validaciones allegadas deben contar con información respecto a los atributos críticos de calidad (CQA), parámetros críticos del proceso (CPP), escalas de producción, equipos e instalaciones, entre otros.
4. Si los estudios de estabilidad acelerados y/o degradativos comparativos pre y post cambios demuestran diferencias significativas, la estabilidad deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos.
5. Recuerde que deberá allegar el reporte completo de los estudios de estabilidad natural hasta tiempo de vida útil una vez estos finalicen; además, en caso de falla o incumplimiento de los parámetros establecidos para los estudios en curso, deberá reportar el análisis y medidas tomadas ante el Instituto.

6. Entre los fabricantes no debe existir diferencias en la fuente de los materiales de partida y/o excipientes.
7. Los estudios de estabilidad deben estar en concordancia con la Resolución 3690 de 2016, farmacopeas. Adicionalmente puede orientarse bajo lineamientos de guías internacionales en materia de estabilidad de medicamentos biológicos y/o biotecnológicos.
8. El certificado de BPM para el fabricante del adyuvante, no es necesario que sea de un país o entidad de referencia ni avalado por uno de ellos, dado que la norma colombiana sólo estipula lo anterior para el API y el producto terminado.
9. Tenga en cuenta que los procedimientos analíticos para la evaluación del adyuvante deben ser los previamente aprobados. En caso de que el análisis se realiza en un sitio diferente al aprobado debe garantizar la calidad de los resultados a través de la validación, verificación o transferencia de las metodologías analíticas.
10. Recuerde que el titular y fabricantes tiene la obligación de mantener vigente las buenas prácticas de manufactura, condiciones sanitarias para la planta de sacrificio y/o su equivalente, para cualquier interviniente en el proceso productivo. Por tanto, la autoridad sanitaria se encuentra en la facultad de verificar su estatus en esta modificación. Es recomendable mantener actualizado el expediente con los enlaces de consulta de los certificados o copia de estos. Esta información debe ser adjunta como parte de esta modificación, si aplica.

### 9.13 MODIFICACIONES RELACIONADAS CON EL DILUENTE

Descripción del cambio	Documento soporte	Nivel de riesgo	Aspecto a tener en cuenta
<b>Modificaciones relacionadas con el diluyente</b>			
1. Adición o sustitución del fabricante del diluyente con registro sanitario en Colombia.	17, 29, 40	Menor – Automática	3, 5, 12-13
2. Adición o sustitución del fabricante de un diluyente Sintético sin registro sanitario en Colombia	1-3, 6, 11-13, 16, 19, 22-23, 26-27, 29, 33	Moderado	3-6, 8-9,11
3. Adición o sustitución del fabricante de un diluyente Biológico sin registro sanitario en Colombia	1-3, 6-8, 11-13, 16, 18-19, 22-26, 29, 33-37	Mayor	1-9
4. Cambios de diluyente. (cambios en la formulación del diluyente)	1-2, 4-5, 9-12, 14-18, 20-22, 28-32, 38-40	Mayor	3, 7, 10
<b>Documento soporte</b>			
1. Matriz de responsabilidades actualizada que especifique el nombre del rol, dirección y responsabilidades (por ejemplo, fabricación sustancia activa, fabricación diluyente, procesos de purificación, envasado, liberación etc.) de la instalación propuesta.			

2. Certificado de Buenas prácticas de manufactura (BPM) donde especifique la capacidad para las operaciones solicitadas de acuerdo con las áreas, proceso y método de fabricación, así como para el tipo y características del producto.
3. Certificado de venta libre o Certificado de producto farmacéutico del país de origen, en donde se evidencie la inclusión del nuevo fabricante del diluyente.
4. Certificado de venta libre o Certificado de producto farmacéutico del país de origen, en donde se evidencie la inclusión del nuevo diluyente. En caso de que el medicamento sea importado con el diluyente.
5. Solicitud de agotamiento de materiales de envase y empaque o producto terminado, si derivado de la modificación aplica.
6. Información sobre la calidad y los controles de los materiales (por ejemplo, materias primas, materiales de partida) utilizados en el proceso de fabricación del diluyente.
7. Certificados o declaración del proveedor del material o excipientes de partida, en el cual se indique que el proceso se llevó a cabo en sitios autorizados para el sacrificio, a partir de animales que cumplen con los requisitos de salud adecuados.
8. Información de la sección del Plasma Master File (PMF) junto con sus certificados de liberación del pool de plasma de partida del fabricante y certificados de liberación actualizados del PMF por una Agencia sanitaria para el caso de hemoderivados impactados por la modificación.
9. Documento que soporte la descripción y especificaciones de los componentes del diluyente.
10. Documentos que soporten la información correspondiente a la formulación, descripción del proceso de fabricación, validación del proceso, especificaciones, metodologías analíticas, evaluación de agentes adventicios, seguridad viral, estabilidad, etc. En caso de que los componentes sean de origen biológico
11. Diagrama de flujo y descripción narrativa (incluidos las etapas, parámetros y controles) del proceso de fabricación del diluyente de la modificación solicitada.
12. Fórmula de lote (incluyendo cantidad, excesos y rendimientos).
13. Especificaciones actualizadas (físicoquímicas, biológicas y microbiológicas) del diluyente, con el cambio propuesto. Incluir propiedades generales y datos de caracterización.
14. Especificaciones actualizadas del producto reconstituido con el nuevo diluyente.
15. Especificaciones actualizadas (físicoquímicas, biológicas y microbiológicas) del nuevo diluyente; en caso de que este cumpla con funciones preservantes, deberá presentar una prueba que evalúe la eficacia microbiana y el contenido del preservante.
16. Procedimientos analíticos, validaciones, verificaciones o transferencia de las metodologías analíticas para la evaluación del diluyente, en caso de que aplique.
17. Certificado de análisis de control de calidad para el nuevo diluyente.
18. Informe de validación de proceso de fabricación del diluyente con el cambio propuesto, en las etapas críticas del proceso (p.ej. purificación, esterilización y llenado aséptico).
19. Descripción de tres lotes consecutivos a escala comercial del diluyente, correspondientes al fabricante previamente aprobado y el fabricante solicitado, junto con el resumen de los resultados de las pruebas de liberación presentados como datos cuantitativos, en formato tabular comparativo.
20. Descripción de los lotes y análisis de datos en tres lotes consecutivos a escala comercial del diluyente, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación.
21. Descripción y análisis de datos en tres lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado reconstituido, correspondientes al estado previo y posterior al cambio, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes las pruebas de liberación. No es necesario generar simultáneamente resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados de pruebas

históricas relevantes son aceptables. Diseño matricial (Matrixing), análisis de extremos (bracketing), el uso de lotes de menor escala, el uso de menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos o lotes no necesariamente fabricados consecutivamente, pueden ser aceptables cuando esté científicamente justificado

22. Documento que soporte la información sobre los estándares o materiales de referencia para la evaluación del diluyente.

23. Informe de la caracterización de Impurezas derivadas del proceso de fabricación del diluyente.

24. Perfil de degradación comparativos y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos pre y post-cambios del diluyente, en al menos tres lotes mínimo 6 meses, si no cuenta con estudios de estabilidad naturales completos.

25. Datos de estabilidad natural en al menos 3 lotes comerciales comparativos pre y post cambio. Se aceptan datos por 6 meses si cuenta con el perfil de degradación y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos favorables.

26. Protocolo de estabilidad post-aprobación del diluyente actualizado.

27. Datos de estabilidad natural y acelerados del diluyente, de acuerdo a la normativa vigente para productos de síntesis química.

28. Datos de estabilidad natural y acelerados del nuevo diluyente que soporten la misma vida útil y condiciones de almacenamiento del medicamento.

29. Informe de estudios de estabilidad del producto reconstituido (cuando aplique), conforme con la legislación vigente. Adicionalmente pueden orientarse a través de las guías internacionales por ejemplo ICH Q5C.

30. Informe de compatibilidad de la formulación del diluyente con el producto y sistema de envase.

31. Allegar la Información sobre lixiviables y extraíbles basados en el análisis de riesgo.

32. Información del sistema envase-cierre, si este se modifica con el nuevo diluyente.

33. Documento soporte con información y evidencia de que el material no representa un riesgo potencial de EEB/EET (por ejemplo, nombre del fabricante, especie y tejidos de los que el material es un derivado, país de origen de los animales de origen, uso y aceptación previa del material), para excipientes y/o materiales de partida obtenidos de, o fabricadas con, reactivos obtenidos de fuentes que están en riesgo de transmitir encefalopatía espongiiforme bovina/agentes de encefalopatía espongiiforme transmisible (EEB / EET) (por ejemplo, origen de rumiantes).

34. Información relacionada con la evaluación de seguridad viral y contaminación potencial con agentes adventicios (p. ej., impacto en los estudios de eliminación viral).

35. Resultados del estudio de comparabilidad del diluyente previo al cambio y posterior al cambio con respecto a la caracterización (estructura, química, propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza, las impurezas, los contaminantes y otras pertinentes), para el cambio o adición del fabricante del diluyente.

36. Resultados del estudio de comparabilidad del proceso de fabricación del diluyente antes y después, basada en la demostración de la similitud estadística de los controles en proceso involucrados en las etapas críticas de la fabricación.

37. Estudios no clínicos y/o clínicos acordes a los resultados del ejercicio de comparabilidad que garanticen que la variabilidad en las características del producto no es relevante a nivel de seguridad y eficacia, si es el caso. Así mismo, esta entidad, derivado del estudio de comparabilidad podrá requerirle estudios no clínicos y/o clínicos de considerarlo necesario para ser remitidos a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora.

38. Informe de análisis y gestión del riesgo que evalúe el impacto del cambio sobre la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado, podrán orientarse sobre guías internacionales por ejemplo ICHQ9. De no contar con dicho informe, allegar la justificación técnica.

39. Estudios no clínicos y/o clínicos que garanticen que la variabilidad acorde al cambio del diluyente y el análisis de riesgo; se deberá presentar si es el caso en las características del producto no es relevante a nivel de seguridad y eficacia. Así mismo, esta entidad,

derivado del estudio podrá requerirle estudios no clínicos y/o clínicos de considerarlo necesario para ser remitidos a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora.

40. Artes de material de envase y empaque/Información para prescribir/Inserto (en caso de que aplique) ajustados conforme a lo requerido en la presente modificación acorde a la normatividad vigente, sin modificar los textos previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando el relacionado con la modificación solicitada.

#### Aspecto a tener en cuenta

1. Un diluyente biológico es considerado crítico por su fuente de origen y por lo tanto debe asegurarse aspectos de seguridad y calidad del mismo. Adicionalmente no deberá afectar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento.
2. Después de la reconstitución, no deben haber cambio en la especificación del medicamento fuera de los límites aprobados.
3. Para realizar cualquier trámite ante el INVIMA, debe ser el representante legal de la sociedad titular del Registro Sanitario, o ser abogado y contar con un poder especial autenticado por el otorgante o ser apoderado general mediante escritura pública.
4. Si los estudios de estabilidad acelerados y/o degradativos comparativos pre y post cambios demuestran diferencias significativas, la estabilidad deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos.
5. Los certificados de BPM otorgados por el INVIMA para los laboratorios fabricantes de sustancia activa, producto terminado, semielaborados, acondicionadores primarios y secundarios y fabricante del solvente, se verificarán en la base de datos del instituto.
6. Los informes y/o protocolos allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos en la normatividad sanitaria vigente o farmacopeas. Adicionalmente pueden orientarse en guías internacionales, según corresponda.
7. Recuerde que las validaciones allegadas deben contar con información respecto a los atributos críticos de calidad (CQA), parámetros críticos del proceso (CPP), escalas de producción, equipos e instalaciones, entre otros.
8. Recuerde que deberá allegar el reporte completo de los estudios de estabilidad natural hasta tiempo de vida útil una vez estos finalicen; además, en caso de falla o incumplimiento de los parámetros establecidos para los estudios en curso, deberá reportar el análisis y medidas tomadas ante el Instituto.
9. Entre los fabricantes no debe existir diferencias en la fuente de los materiales de partida y/o excipientes.
10. En caso de que el nuevo diluyente cuente con registro sanitario aprobado en Colombia, no es necesario aportar la información de los numerales 13 al 17.
11. Un diluyente sintético no deberá afectar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento. Su función está destinada a la reconstitución y administración, y no a la conservación o presentar actividad funcional.
12. Tenga en cuenta que la vida útil del solvente debe ser igual o superior a la aprobada para el medicamento y las condiciones de almacenamiento deben ser iguales a las aprobadas para el medicamento.
13. La solicitud expresa debe indicar el número de expediente, registro sanitario y datos principales del diluyente registrado en Colombia

#### 9.14 CAMBIO POR MIGRACION NORMATIVA AL DECRETO 1782 DE 2014

Descripción del cambio	Documento soporte	Nivel de riesgo	Aspecto a tener en cuenta
<b>Cambio por migración normativa al Decreto 1782 de 2014</b>			

1. Modificación del registro sanitario por migración normativa del Decreto 677 de 1995 al Decreto 1782 de 2014.	1	Mayor	1-3
<b>Documento soporte</b>			
1. La información establecida en el Decreto 1782 de 2014. En el caso de vacunas, adicionalmente allegar la información establecida en la Resolución 1606 de 2014.			
<b>Aspecto a tener en cuenta</b>			
1. Aplica para medicamentos biológicos aprobados bajo la normativa del Decreto 677 de 1995 y que no han sido evaluados por los lineamientos del Decreto 1782 de 2014.			
2. Esta modificación es de obligatorio cumplimiento para los medicamentos biológicos que no han solicitado la evaluación por el Decreto 1782 de 2014. Los medicamentos que cuenten con registro sanitario aprobado bajo el Decreto 1782 de 2014 o hayan radicado la renovación por el Decreto 1782 de 2014 antes de la entrada en vigencia del Decreto 1474 de 2023, no deberán presentar esta modificación.			
3. La información debe ser reportada en el formato definido para tal fin.			

### 9.15 CAMBIO DE MODALIDAD DEL REGISTRO SANITARIO

Descripción del cambio	Documento soporte	Nivel de riesgo	Aspecto a tener en cuenta
<b>Modificaciones asociadas con la modalidad de registros sanitarios de medicamentos biológicos</b>			
1. Cambio de cualquier modalidad a Fabricar y Exportar.	1-12, 43-46.	Mayor	1-6, 8-14.
2. Cambio de modalidad de fabricar y vender a Importar, Envasar y Vender o Importar, Semielaborar y Vender	1, 4-25, 28-42, 46.	Mayor	1-2, 4-9, 12, 14-17.
3. Cambio de modalidad de importar y vender a Importar, Envasar y Vender o Importar, Semielaborar y Vender	1-2, 4-5, 7-10, 12-14, 16-18, 22-26, 28-42, 44-46.	Mayor	1-10, 12, 14, 17-20.
4. Cambio de cualquier modalidad a Fabricar y Vender	1-2, 4-5, 7-14, 18-26, 28-42, 44-46	Mayor	1-9, 12, 14, 17.
5. Cambio de cualquier modalidad a Importar y Vender.	1, 4-5, 7-13, 16-42, 45-46.	Mayor	1-10, 14, 17, 21.
<b>Documento soporte</b>			
1. Matriz de responsabilidades actualizada que especifique el nombre del rol, dirección y responsabilidades (por ejemplo, fabricación sustancia activa, fabricación de producto terminado, fabricación diluyente, procesos de purificación, envasado, liberación, etc.)			
2. Contrato(s) entre el titular y quien(es) realiza(n) las diferentes etapas (fabricación, envase, acondicionamiento, estudios de estabilidad y/o análisis de control de calidad de materias primas, material de envase y empaque, producto en proceso, producto terminado), con responsabilidades establecidas, especificando el nombre del producto, el responsable del almacenamiento de muestras de retención y liberación de lote. Cuando algunas de las etapas del proceso de fabricación sean realizada por terceros.			
3. Documento que soporte la descripción y composición cualicuantitativa del medicamento			
4. Documento soporte de la fórmula de lote para la manufactura del ingrediente farmacéutico activo, semielaborado y producto terminado (incluyendo cantidad, excesos y rendimientos)			

5. Diagrama de flujo y descripción narrativa, incluyendo etapas, parámetros y controles del fabricante del ingrediente farmacéutico activo, semielaborado, producto terminado y solvente
6. Documento que soporte la descripción y especificaciones de los materiales (por ejemplo, materias primas, materiales de partida) utilizados en el proceso de fabricación del ingrediente farmacéutico activo, producto terminado y solvente
7. Certificado de análisis del material de partida y/o excipientes empleados en el proceso de fabricación del ingrediente farmacéutico activo, semielaborado, producto terminado, y solvente
8. Descripción y análisis de datos, de los atributos de calidad, en tres lotes consecutivos a escala comercial del ingrediente farmacéutico activo, semielaborado, producto terminado y solventes correspondientes al estado previo y posterior al cambio, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación. No es necesario generar simultáneamente resultados comparativos de pruebas previas al cambio; los resultados de pruebas históricas relevantes son aceptables. Diseño matricial (Matrixing), análisis de extremos (bracketing), el uso de lotes de menor escala, el uso de menos de tres lotes y/o el aprovechamiento de datos de lotes representativos o lotes no necesariamente fabricados consecutivamente, pueden ser aceptables cuando esté científicamente justificado.
9. Datos de estabilidad natural del ingrediente farmacéutico activo, semielaborado, producto terminado en al menos 3 lotes comerciales comparativos pre y post cambio
10. Documento soporte con información y evidencia de que los excipientes y/o materiales de partida empleados en el principio activo, semielaborado y producto terminado obtenidos de, o fabricadas con, reactivos obtenidos de fuentes que están en riesgo de transmitir encefalopatía espongiforme bovina/agentes de encefalopatía espongiforme transmisible (EEB / EET) (por ejemplo, origen de rumiantes), información y evidencia de que el material no representa un riesgo potencial de EEB/EET (por ejemplo, nombre del fabricante, especie y tejidos de los que el material es un derivado, país de origen de los animales de origen, uso y aceptación previa del material)
11. Certificados de salud animal expedidos por veterinarios oficiales o una declaración de salud de animales adecuados para uso humano, para ingredientes farmacéuticos activos obtenidos del material biológico
12. Información de la sección del Plasma Master File (PMF) junto con sus certificados de liberación del pool de plasma de partida del fabricante y certificados de liberación actualizados del PMF por una Agencia sanitaria para el caso de hemoderivados impactados por la modificación
13. Autorización expresa del titular avalando el nuevo laboratorio fabricante, declarando el producto y procesos a efectuar
14. Carta del o los Directores Técnicos que avale la información técnica aportada.
15. Contrato(s) actualizados entre el titular y quien(es) realiza(n) las diferentes etapas (fabricación, envase, acondicionamiento, estudios de estabilidad y/o análisis de control de calidad de materias primas, material de envase y empaque, producto en proceso, producto terminado), con responsabilidades establecidas, especificando el nombre del producto, el responsable del almacenamiento de muestras de retención y liberación de lote.
16. Certificado de Buenas prácticas de manufactura (BPM) donde especifique la capacidad para las operaciones solicitadas de acuerdo con las áreas, proceso y método de fabricación, así como para el tipo y características del producto
17. Certificado de venta libre o producto farmacéutico (CVL o CPP) expedido por la autoridad sanitaria del país de origen del exportador
18. Informe de análisis y gestión del riesgo que evalúe el impacto del cambio sobre la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado, podrán orientarse sobre guías internacionales por ejemplo ICHQ9. De no contar con dicho informe, allegar la justificación técnica.
19. Documento que soporte la descripción del Sistema de Expresión

20. Documento que soporte la descripción del Vector y Estrategia de Expresión de la Proteína Recombinante. Puede orientarse a los lineamientos dados por ICH Q5B y ICH Q5D.
21. Documento soporte con el establecimiento del Banco Celular Maestro y Banco Celular de Trabajo, incluyendo las condiciones de Almacenamiento, Pruebas de Viabilidad, seguridad y estabilidad del Gen durante el almacenamiento. Puede orientarse a los lineamientos dados por ICH Q5A y ICH Q5D.
22. Documento soporte con la información sobre la calidad y los controles de los materiales (por ejemplo, materias primas, materiales de partida) utilizados en el proceso de fabricación del ingrediente farmacéutico activo y/o semielaborado y producto terminado
23. Documento soporte con la información sobre el desarrollo del Proceso de Manufactura del ingrediente farmacéutico activo y producto terminado
24. Resultados del estudio de comparabilidad del Ingrediente farmacéutico Activo previo al cambio y posterior al cambio con respecto a la caracterización (estructura química, propiedades fisicoquímicas, actividad biológica, pureza, impurezas y otras pertinentes).
25. Procedimientos analíticos, validaciones, verificaciones o transferencia de las metodologías analíticas para la evaluación del ingrediente farmacéutico activo, semielaborado y producto terminado, según que aplique
26. Información técnico legal que soporte el proceso de manufactura y calidad según el tipo y origen del solvente, si la presentación comercial incluye solvente.
27. Copia del registro sanitario o certificado de venta libre del producto terminado que avale el dispositivo, junto con los certificados de liberación
28. Información sobre los estándares o materiales de referencia para la evaluación del ingrediente farmacéutico activo y/o semielaborado y/o producto terminado
29. Documento soporte de la información sobre especificaciones de calidad, plano mecánico, certificados de análisis, estudios de idoneidad, lixiviables y extraíbles, Para el caso de un nuevo sistema envase/cierre del ingrediente farmacéutico activo y/o semielaborado y/o producto terminado
30. Informe de validación de la Cadena de Frío durante el transporte y envío del ingrediente farmacéutico activo y/o semielaborado y/o producto terminado del país de origen hacia Colombia, en caso de que aplique
31. Descripción detallada del sistema de codificación de lote ingrediente farmacéutico activo y/o semielaborado y/o producto terminado
32. Descripción de Instalaciones y Equipos para la fabricación de la sustancia activa y/o semielaborado y/o el producto terminado
33. Documento soporte sobre la Información relacionada con la evaluación de seguridad viral y contaminación potencial con agentes adventicios
34. Documento soporte sobre la caracterización de Impurezas derivadas del proceso de fabricación del producto terminado
35. Informe de validación de proceso del ingrediente farmacéutico y/o producto terminado activo, en las etapas críticas del proceso
36. Resultados del estudio de comparabilidad del proceso de fabricación del ingrediente farmacéutico activo y/o semielaborado y/o producto terminado antes y después, basada en la demostración de la similitud estadística de los controles en proceso involucrados en las etapas críticas de la fabricación.
37. Estudios no clínicos y/o clínicos acordes a los resultados del ejercicio de comparabilidad del principio activo y/o semielaborado y/o producto terminado que garanticen que la variabilidad en las características del producto no es relevante a nivel de seguridad y eficacia, si es el caso.
38. Perfil de degradación comparativos y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos pre y post-cambios del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado, en al menos tres lotes mínimo 6 meses, si no cuenta con estudios de estabilidad naturales completos

39. Protocolo de estabilidad post-aprobación del ingrediente farmacéutico activo y/o semielaborado y/o producto terminado actualizado, incluyendo los lotes en curso y nuevos lotes con el cambio solicitado
40. Informe de estudios de estabilidad del producto reconstituido (cuando aplique), conforme con la legislación vigente. Adicionalmente pueden orientarse a través de las guías ICH Q5C
41. Informe de los estudios de excursiones de temperatura por debajo y encima de la temperatura recomendada de almacenamiento para el producto terminado que incluyan el cambio solicitado y/o aplicado al nuevo fabricante .
42. Artes de material de envase y empaque/Información para prescribir/Inserto (en caso de que aplique) conforme a la normatividad vigente, sin modificar los textos previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando lo relacionado con la modificación solicitada
43. Especificaciones de calidad y su justificación para el producto terminado y solvente
44. Copia del registro sanitario y certificados de liberación de los dispositivos médicos, si antes se importaba junto con el medicamento y ahora se importa individualmente y/o se fabrica nacionalmente
45. Documento que soporta para los dispositivos médicos la descripción de los materiales, tipo de esterilización, método de desecho, especificaciones de calidad, pruebas de funcionalidad y/o ensamblaje y pruebas de compatibilidad con el producto, en caso de que aplique.
46. Solicitud de agotamiento de materiales de envase y empaque o producto terminado, si derivado de la modificación aplica.

#### Aspecto a tener en cuenta

1. Los certificados de BPM otorgados por el INVIMA para los laboratorios fabricantes de sustancia activa, producto terminado, semielaborados, acondicionadores primarios y secundarios y fabricante del solvente, se verificarán en la base de datos del instituto.
2. Para realizar cualquier trámite ante el INVIMA, debe ser el representante legal de la sociedad titular del Registro Sanitario, o ser abogado y contar con un poder especial autenticado por el otorgante o ser apoderado general mediante escritura pública.
3. En caso de allegar certificado de existencia y representación legal, su expedición no debe ser mayor a 3 meses. No obstante, no es obligatorio allegarlo por cuanto este documento se verifica desde la Autoridad Sanitaria en el RUES.
4. Los informes y/o protocolos allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos por la normatividad sanitaria vigente o farmacopeas. Adicionalmente pueden orientarse en guías internacionales, según corresponda.
5. Si los estudios de estabilidad acelerados y/o degradativos comparativos pre y post cambios demuestran diferencias significativas, la estabilidad deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos.
6. Recuerde que deberá allegar el reporte completo de los estudios de estabilidad natural hasta tiempo de vida útil una vez estos finalicen; además, en caso de falla o incumplimiento de los parámetros establecidos para los estudios en curso, deberá reportar el análisis y medidas tomadas ante el Instituto.
7. Recuerde que las validaciones allegadas deben contar con información respecto a los atributos críticos de calidad (CQA), parámetros críticos del proceso (CPP), escalas de producción, equipos e instalaciones, entre otros.
8. Entre los fabricantes no debe existir diferencias en la fuente de los materiales de partida, excipientes o formulaciones.
9. Para realizar cambios de modalidad de un medicamento biológico, el registro sanitario debe haber sido aprobado bajo la regulación del Decreto 1782 de 2014.
10. Recuerde que el titular y fabricantes tienen la obligación de mantener vigente las buenas prácticas de manufactura, condiciones sanitarias para la planta de sacrificio y/o su equivalente, para cualquier interviniente en el proceso productivo. Por tanto, la autoridad sanitaria se encuentra en la facultad de verificar su estatus en esta modificación. Es recomendable mantener actualizado el expediente

con los enlaces de consulta de los certificados o copia de los mismos. Esta información puede ser adjunta como parte de esta modificación.

11. Recuerde que por el cambio de modalidad los dispositivos médicos deben contar con registro sanitario en Colombia para ser exportados.

12. Los cambios de modalidad no incluyen cambios en las semillas de trabajo o en los bancos maestros de trabajo; deberá surtir la modificación correspondiente para tal fin.

13. Los requisitos de la presente modificación se rigen bajo lo establecido en el Decreto 2510 de 2003 o la norma que lo modifique o sustituya

14. Si junto con el cambio de modalidad requiere realizar otros cambios como titular o marca del producto deberá realizar la modificación correspondiente.

15. El Cambio de modalidad de fabricar y vender a Importar, Envasar y Vender o Importar, Semielaborar y Vender no permite importar solvente y/o dispositivos médicos, por cuanto autoriza únicamente la importación del principio activo o su granel para concluir la fabricación del producto terminado. Por lo tanto, no debería haber cambios en el fabricante o proveedor del solvente o el dispositivo médico.

16. En el cambio de modalidad de fabricar y vender a Importar, Envasar y Vender o Importar, Semielaborar y Vender Idealmente el fabricante del producto terminado debería ser el mismo porque se parte de la presunción de que se varía el fabricante del ingrediente activo o semielaborado. Sin embargo, de registrarse un nuevo fabricante de producto terminado a nivel nacional, deberá adjuntar toda la información de calidad (Formula estandarizada, descripción del proceso de manufactura, validación del proceso, estándares, estudios de estabilidad, etc) información legal y estudios de comparabilidad con el anterior fabricante.

17. Los estudios de estabilidad deben estar en concordancia con la Resolución 3690 de 2016, farmacopeas farmacopeas. Adicionalmente puede orientarse bajo lineamientos de guías internacionales en materia de estabilidad de medicamentos biológicos y/o biotecnológicos.

18. Recuerde que no debe realizar cambios en la planta de sacrificio para la recolecta del material biológico o del Plasma Master file. En caso de realizar ajustes en estas etapas, los cambios de estos aspectos se deben presentar bajo la modificación correspondiente. Las modificaciones realizadas en estos aspectos sin previo aviso a la autoridad sanitaria podrán conllevar a la aplicación de medidas sanitarias, según sea el caso.

19. En caso de que algunas de las etapas de fabricación del ingrediente farmacéutico activo (semielaborado), sean realizadas en Colombia deberá presentar la información de los requerimientos 9, 23-25, 28-29, y 35-39.

20. Recuerde que por el cambio de modalidad el CVL o CPP no cubren los solventes y/o dispositivos médicos, por tanto, estos deben contar con registro sanitario en el país para su utilización.

21. El cambio de cualquier modalidad a Importar y Vender no incluye cambios en los bancos de semillas maestro o en los bancos de células maestro.

## 9.16 CAMBIOS QUE IMPACTAN EN EL NOMBRE DEL PRODUCTO

Descripción del cambio	Documento soporte	Nivel de riesgo	Aspecto a tener en cuenta
------------------------	-------------------	-----------------	---------------------------

<b>Cambios que impactan en el nombre del producto</b>			
1. Cambio de nombre del producto de una marca registrada a nombre genérico.	1, 4	Menor – Automática	1-3, 5
2. Cambio de la marca registrada para el producto	1 - 4	Moderado	1-4, 6-9
<b>Documento soporte</b>			
1. Solicitud de IUM con el nuevo nombre para las presentaciones comerciales aprobadas. 2. Justificación del cambio de marca como nombre de acuerdo a lo establecido en el parágrafo 2, Art. 78, Decreto 677/1995 o la norma que lo modifique o sustituya. 3. Autorización de uso de la nueva marca cuando el titular de la misma sea un tercero, de conformidad con los Artículos 24 y 31 del Decreto 677 de 1995 o la norma que lo modifique o sustituya 4. Artes de material de envase y empaque / Información para prescribir / Inserto (en caso que aplique), conforme a la normatividad vigente, sin modificar los textos previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando lo relacionado con la modificación solicitada.			
<b>Aspecto a tener en cuenta</b>			
1. Los artes de envase y empaque presentados solamente deben incluir cambio en el nombre del producto, en caso de contar con otras modificaciones en los artes deberá solicitar la modificación correspondiente. 2. El cambio de nombre deberá ajustarse a lo establecido en el artículo 78 del Decreto 677 de 1995 o la norma que lo modifique o sustituya. Tenga presente que el nombre genérico no se puede combinar con la marca a eliminar en la presente modificación. 3. Tener en cuenta que no se otorgará registro sanitario a medicamentos de igual composición, pero con diferente nombre, a favor de un mismo titular, de acuerdo a lo establecido en el parágrafo 1 del artículo 78 del Decreto 677 de 1995 o la norma que lo modifique o sustituya 4. Tener en cuenta que, si el registro sanitario se concede con nombre genérico, no se autorizará posteriormente el cambio a nombre de marca, de acuerdo con lo establecido en el Parágrafo 3 del Artículo 78 del Decreto 677 de 1995 o la norma que lo modifique o sustituya.. 5. El nombre genérico debe acogerse a la denominación común internacional (DCI) o el nombre de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC). 6. Tenga en cuenta que no se autorizarán cambios de nombre de los productos cuando obedezcan solamente a cambios de marca de sus componentes, sin que la composición del producto hubiere variado, o induzcan a creer que se trata de un producto nuevo o diferente, sin que se haya presentado variación fundamental que justifique el cambio, de acuerdo a lo establecido en el parágrafo 2 del artículo 78 del Decreto 677 de 1995 o la norma que lo modifique o sustituya. 7. El nombre de un medicamento no debe ser igual a otro medicamento o producto sanitario, no debe ser fonética o visualmente similar o inducir a confusión, se debe generar alguna distinción y evitar crear la percepción que se trata de un producto diferente. 8. La marca nominativa o mixta (imagen, color, forma, tipo de letra) que figura en los artes de material de envase y empaque, deberá corresponder a los aprobados o en trámite ante la Superintendencia de Industria y Comercio - SIC. 9. No es necesario allegar el certificado marcario cuando este es aprobado en Colombia, pero recuerde que este debe estar vigente o en trámite de solicitud, en clase 5 de la clasificación de Niza y a nombre del titular. En caso de que el titular del producto no sea el titular de la marca deberá allegar la autorización de uso			

### 9.17 CAMBIOS ASOCIADOS AL ETIQUETADO

Descripción del cambio	Documento soporte	Nivel de riesgo	Aspecto a tener en cuenta
<b>Modificaciones asociadas al etiquetado</b>			
1. Cambios en el diseño que no modifiquen el contenido de los textos (color, tamaño de letra, tipo de letra, distribución del texto de los artes).	1, 2	Menor – Automática	1-4, 7
2. Cambios en la protección para la caja precut. Cambio en el tamaño de la caja. Cambio, adición o eliminación de los textos que correspondan a información de otros países y que no afecte lo requerido en Colombia. Cambio, adición o eliminación de símbolos asociados a reciclaje.	1	Menor – Notificación de Novedad	1, 5, 7
3. Cambios en textos por correcciones tipográficas / ortográficas.	1	Menor – Notificación de Novedad	1, 4, 7
4. Cambio, adición o eliminación de gráficos o símbolos de marcas registradas (®, © y ™), logos de tipo comercial, textos para denominar los campos de lote, fecha de vencimiento y/o fecha de fabricación del producto, información de roles no incluidos en el registro sanitario.	1,2	Menor – Automática	1, 3, 4, 6 - 9
5. Actualización del código QR en etiquetado, referente a la información de Calidad	1	Menor – Notificación de Novedad	12
6. Actualización de Información para prescribir e insertos por cambios en aspectos de calidad previamente aprobados.	1, 3	Menor – Automática	4, 7, 10, 11
7. Actualización de Información para prescribir e insertos por cambios en aspectos administrativo-legal previamente aprobados.	1, 3	Menor – Automática	7, 11
8. Adición o cambio del instructivo de uso del medicamento.	1-3	Moderado	4, 7, 11
9. Modificaciones de artes de etiquetas de envase y empaque como única solicitud.	1-3	Moderado	4, 7, 10, 11,13
<b>Documento soporte</b>			
1. Artes de material de envase y empaque/Información para prescribir/Inserto (según corresponda), conforme a la normatividad vigente, sin modificar los textos previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando lo relacionado con la modificación solicitada. 2. Carta de justificación indicando las razones del cambio. 3. Solicitud de agotamiento de artes de material de envase, empaque o producto terminado si derivado de la modificación aplica. Tenga en cuenta los requisitos establecidos en la guía de Agotamiento.			
<b>Aspecto a tener en cuenta</b>			
1. Se deben mantener los textos previamente aprobados en las etiquetas, exceptuando lo relacionado con la modificación solicitada. 2. Para el caso de medicamentos esenciales, el nombre del producto debe tener el mismo tamaño del nombre genérico, y para muestras			

- médicas debe incluirse una leyenda con su condición, cuya área debe ser igual a la utilizada para el nombre del medicamento
3. Los cambios en disposición y color hacen referencia a casos como: cambio en el color del fondo del empaque, tipo de letra, color de letra, tamaño de letra, distribución de los textos, lugar de codificación de fecha de vencimiento y lote.
  4. Es importante que el interesado indique en la carta memorial, el número de la resolución en la que fueron aprobados los artes, el inserto o la IPP (según corresponda).
  5. La modificación hace referencia a cambios de información de otros países (registros sanitarios, direcciones de correo electrónico, director técnico, sitios de reporte de farmacovigilancia, entre otros), que no sea obligatoria para Colombia.
  6. Los cambios en roles no incluidos en el registro que hacen parte del etiquetado, como por ejemplo: distribuidores, comercializadores, operadores logísticos.
  7. Es suficiente que se presente un único diseño de material de envase y empaque por producto, uno para la presentación comercial y uno para la presentación de muestra médica, en los cuales se incluyan los pantones (consultar normatividad vigente y Guía de Etiquetas - Medicamentos). En los casos en los cuales bajo un mismo registro sanitario se amparen varios volúmenes de llenado, deberá presentarse el diseño de los artes para cada uno de ellos.
  8. Los cambios relacionados con logos de tipo comercial entre compañías y gremios aplican en esta modificación, por ejemplo, logos de agremiaciones medicas.
  9. Las modificaciones en los textos del lote y fecha de vencimiento corresponden a la forma en que se expresa en los artes (por ejemplo, LOTE, Lote, Lot, L, F. VTO, Vto., FV, V., etc.).
  10. La información a modificar corresponde exclusivamente a cambios de calidad previamente aprobados (condiciones de uso, condiciones de almacenamiento, composición)
  11. Cuando requiera acto administrativo para aprobación de artes por modificaciones de tipo administrativo-legal previamente aprobadas, es importante indicar en el memorial de la solicitud el número de la resolución por la cual aprobaron la mencionada modificación.
  12. Tener en cuenta que el código QR y la página web debe contener la información aprobada por este Instituto, la cual debe ser la misma información contenida en los artes de materiales de envase y empaque, cumpliendo con lo establecido frente al tema en el Decreto 677 de 1995 y/o demás normas que lo sustituyan o complementen. Dentro de esta modificación se contemplan casos como: vías de administración, forma farmacéutica, roles, condiciones de almacenamiento, presentaciones comerciales, entre otros. A través de esta modificación no se contemplan cambios en el código QR relacionados con información farmacológica y temas de publicidad.
  13. En esta modificación se incluyen los cambios en las instrucciones de uso que se encuentren contenidos dentro en los empaques o en el inserto, siempre y cuando no modifiquen la información farmacológica previamente aprobada.

## 10. REFERENCIAS

- <sup>1</sup> Directrices sobre procedimientos y requisitos de datos para cambios a vacunas aprobadas. Anexo 4. Comité de Expertos de la OMS en Normalización Biológica, Sexagésimo quinto informe, (TRS No. 993, 2015)
- <sup>2</sup> Annex 2. WHO guidelines on quality risk management. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Forty-seventh report. WHO Technical Report Series, No. 981, 2013
- <sup>3</sup> Pharmaceutical Development Q8(R2). ICH Harmonised Tripartite Guideline
- <sup>4</sup> Directrices sobre procedimientos y requisitos de datos para cambios a productos bioterapéuticos aprobados. Anexo 3. Comité de Expertos de la OMS en Normalización Biológica Sexagésimo octavo informe (TRS No. 1011, 2018)

<sup>5</sup> Resolución 2950 de 2019 Ministerio de Salud y Protección Social

<sup>6</sup> Definición propia construida a partir de las definiciones de “Envasado” del Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe treinta y dos, Serie de Informes Técnicos de la OMS 823 y “Material de Acondicionamiento o Empaque” de la Resolución 3028 de 2008 del Ministerio de Salud y Protección Social. Por la cual se definen las áreas técnicas de producción de los establecimientos farmacéuticos y se establecen otras disposiciones

<sup>7</sup> Definición propia construida a partir de las definiciones de “Estándar primario”, Capítulo 5.12 Estándares de referencia, Farmacopea Europea 10.0 y “Estándar de referencia primario”, FDA, Guidance for Industry, Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients, [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-q7a-good-manufacturing-practice-guidance-active-pharmaceutical-ingredients#P1422\\_111232](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-q7a-good-manufacturing-practice-guidance-active-pharmaceutical-ingredients#P1422_111232)

<sup>8</sup> Annex 5. WHO good distribution practices for pharmaceutical products. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Forty-four report. WHO Technical Report Series, No.957, 2010

<sup>9</sup> Quality Risk Management. ICH Q9(R1). ICH Harmonised Tripartite Guideline

<sup>10</sup> The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality - M4Q(R1). ICH Harmonised Tripartite Guideline

<sup>11</sup> Guía para el Desarrollo y Presentación de los Estudios de Estabilidad de Medicamentos; Julio 2018. Resolución 3157 de 2018

<sup>12</sup> Decreto 1782 de 2014 Ministerio de Salud y Protección Social

<sup>13</sup> Definición propia construida a partir del Decreto 334 de 2022

<sup>14</sup> Annex 10, WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Fifty-second report. WHO Technical Report Series, No.1010, 2018

<sup>15</sup> Decreto 677 de 1995. Presidencia de la República. Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia

## BIBLIOGRAFÍA EMPLEADA PARA LA ELABORACIÓN DE LA GUÍA

1. Decreto 334 de 2022. Ministerio de Salud y Protección Social. Por el cual se establecen disposiciones para la renovación, modificación y suspensión de registros sanitarios de medicamentos de síntesis química, gases medicinales, biológicos y homeopáticos; de información y publicidad de medicamentos y productos fitoterapéuticos; de adopción de medidas para garantizar el abastecimiento de medicamentos de síntesis química, gases medicinales y biológicos; y se dictan otras relacionadas con estos productos.
2. Decreto 677 de 1995. Presidencia de la República. Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia.
3. Resolución 1160 de 2016. Ministerio de Salud y Protección Social. Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura y las Guías de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción de medicamentos, para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.
4. Decreto 1782 de 2014: Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del Registro Sanitario

5. Decreto 1036 de 2022: “Por el cual se modifican los artículos 16 y 29 del Decreto 334 de 2022, en relación con dar claridad frente a las prohibiciones en materia de publicidad, promoción y venta de medicamentos y productos fitoterapéuticos y la entrada en vigencia”
6. Decreto 322 de 2023: “Por el cual se modifican los artículos 6, 19, 23, 25, 28 y 29 del Decreto 334 de 2022”
7. Resolución 3690 de 2016: “Por la cual se expide la Guía de Estabilidad de Medicamentos Biológicos”
8. Resolución 1606 de 2014: “Por la cual se establecen lineamientos técnicos para la presentación de información en el control de vacunas”
9. Annex 3. WHO guidelines on variations to a prequalified product. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Forty-seventh report. WHO Technical Report Series, No.981, 2013.
10. Annex 4. WHO Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines. WHO Expert Committee on Biological Standardization 65th report
11. Annex 10. WHO general guidance on variations to multisource pharmaceutical products. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Fiftieth report. WHO Technical Report Series, No.996, 2016.
12. Cambios posteriores a la autorización (NOC): cambio de calidad. Ottawa: Health Canadá; 2019. 12.Cambios posteriores a la autorización (NOC): cambios de seguridad y eficacia. Ottawa: Health Canadá;2019.
13. Directrices para la Industria - Cambios en la aplicación de aprobación o aplicación abreviada de un nuevo medicamento. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – Food and Drug Administration (FDA); 2004.
14. FDA, Guidance for Industry, Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients, [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-q7a-good-manufacturing-practice-guidance-active-pharmaceutical-ingredients#P1422\\_111232](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-q7a-good-manufacturing-practice-guidance-active-pharmaceutical-ingredients#P1422_111232)
15. Impurities: guideline for residual solvents Q3C(R6). ICH Harmonised Guideline
16. ICH Harmonised tripartite guideline. Validation of Analytical procedures: Text and methodology Q2(R1).
17. ICH M4 Common technical document (CTD) for the registration of pharmaceuticals for human use. ICH Harmonised Tripartite Guideline.
18. ICH guideline Q9 on quality risk management. ICH Harmonised Tripartite Guideline
19. USP/NF 2023, Farmacopea de los Estados Unidos de América. Número 1. Noviembre 01, 2022. .Farmacopea Europea. 10ª Edición.

### ANEXO No. 1

#### CAMBIOS EN LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS QUE NO TIENEN IMPACTO EN LA CALIDAD

Este anexo hace parte integral de la Guía de modificaciones en calidad de medicamentos biológicos, soportada en los artículos No. 5, 6 y 8 del Decreto 334 del 8 de marzo del 2022, modificado por el Decreto 322 del 2023.

Las modificaciones que no tienen impacto en la calidad de los medicamentos biológicos son aquellas modificaciones que pueden ser implementadas de manera inmediata y no requiere notificarse previamente, siempre y cuando, se encuentren registradas y compiladas con datos de apoyo en un archivo o documento a través del sistema de gestión de calidad del establecimiento del titular del registro. El Invima en ejercicio del control posterior del que trata el artículo 9 del Decreto 334 de 2022, podrá solicitar este tipo de información, la cual deberá estar disponible durante las acciones de inspección, vigilancia y control o visitas de certificación y auditoría.

Los siguientes son algunos casos en los que la modificación no tiene impacto sobre la calidad, de las que trata el primer inciso del numeral 5.2, regidas

por el procedimiento definido en el numeral 8.2.1 del referido Decreto, y se establecen las consideraciones en cada caso, y los documentos de soporte que el titular del registro sanitario debe tener a disposición del Invima cuando se requiera:

### Modificaciones que no tienen impacto sobre la calidad

Descripción del cambio	Documento soporte	Aspecto a tener en cuenta
1. Actualización de lotes de los estándares farmacopéicos empleados en los controles de calidad del Ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado.	1 – 4	---
2. Cambios editoriales en protocolos, informes de validación, procedimientos analíticos y registros de fabricación de producto terminado, que no modifiquen el proceso de manufactura ni el sentido o fundamento de la técnica analítica.	5	---
3. Cambio de proveedor o marca de filtros empleados en la filtración esterilizante de productos estériles.	6 - 11	1-2
4. Eliminación en el proveedor de materias primas o excipientes para el Ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado.	12	3
5. Actualización o cambio en el sistema de codificación de lotes.	13	4
<b>Documento soporte</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ficha técnica del estándar farmacopéico.</li> <li>2. Certificado analítico del Estándar farmacopéico (en el cual se constate información como número de lote, fecha de vencimiento, potencia y condiciones de almacenamiento).</li> <li>3. Documento de evidencia de adquisición de los estándares de referencia primarios (farmacopéicos) vigentes.</li> <li>4. Bitácora o registro de uso del estándar (trazabilidad), en el cual se relacione el lote empleado y condiciones de Almacenamiento (desecador o nevera) de acuerdo con lo establecido en la ficha técnica del estándar.</li> <li>5. Documento soporte con el control de cambios de la modificación realizada.</li> <li>6. Documento soporte con la justificación técnica que sustente el cambio.</li> <li>7. Informe de análisis de gestión del riesgo que evalué el impacto del cambio sobre la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado.</li> <li>8. Especificaciones del nuevo filtro en un formato tabular comparativo del filtro anterior y el nuevo propuesto.</li> <li>9. Documento soporte con la evaluación o certificación del nuevo proveedor del filtro.</li> <li>10. Validación de la filtración esterilizante (que contemple pruebas como reto microbiológico, prueba de integridad análisis de extractables y lixiviables).</li> <li>11. Registro de uso y resultado de las pruebas rutinarias de control: prueba de integridad y esterilidad.</li> <li>12. Listado actualizado de proveedores y actualización de las secciones del registro sanitario impactadas.</li> <li>13. Documento con la descripción detallada del sistema de codificación de lote.</li> </ol>		
<b>Aspecto a tener en cuenta</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Esta modificación no contempla el cambio de especificaciones en los nuevos filtros, tales como cambios del material del filtro, tamaño de poro y dimensiones.</li> </ol>		

2. El nuevo filtro cumple con los mismos criterios de aceptación que el filtro anterior.
3. Esta modificación aplica siempre que el medicamento cuente con otro proveedor ya aprobado dentro del Registro Sanitario.
4. El sistema de codificación debe permitir llevar una trazabilidad única por lote de fabricante.

## ANEXO No. 2 CAMBIOS EN LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN LOS CUALES LA MODIFICACIÓN NO PROCEDE Y SE DEBE SOLICITAR UN REGISTRO SANITARIO NUEVO

Este anexo hace parte integral de la Guía de modificaciones en calidad de medicamentos biológicos, en el marco de lo establecido en el artículo No. 6 del Decreto 334 del 2022.

Para aquellos cambios cuya naturaleza impacta sustancialmente las características o la composición del medicamento inicialmente aprobado, no son consideradas modificaciones al registro sanitario porque implican el registro de un nuevo producto. Los siguientes casos son algunos ejemplos en los cuales se debe someter la solicitud de un registro sanitario nuevo:

1. Sustitución de un principio activo biológico por otro de estructura molecular ligeramente diferente, si las características de eficacia y seguridad difieren significativamente, con excepción de las vacunas estacionales contra la gripe humana
2. Cambios en la concentración, la forma farmacéutica y la vía de administración.
3. Cambios sustanciales en la formulación (Cambios en el adyuvante, excipientes, etc) que impacten la calidad, seguridad y eficacia del medicamento.
4. Cambio de la línea celular a una no cercana filogenéticamente. Los nuevos sustratos celulares que no estén relacionados con el banco de células maestras (MCB) con licencia o el material pre-MCB.
5. Nuevas semillas virales o bacterianas que no están relacionadas con el material MSL o pre-MSL generalmente requieren una nueva solicitud de un nuevo registro sanitario.
6. Reclasificación de categoría sanitaria (por ejemplo: de medicamento de síntesis a medicamento biológico, de dispositivo a medicamento, de medicamento a fitoterapéutico, etc.)
7. Cambio en el tipo/estructura de un adyuvante químico o de un adyuvante biológico
8. Cambio crítico en el medio de cultivo que impacte en la calidad, seguridad y/o eficacia del producto.
9. Cambio en la secuencia codificante del transgen

Los documentos requeridos para solicitud de registro sanitario nuevo deberán obedecer la normatividad sanitaria vigente, según el tipo de producto.

## ANEXO No. 3 DIAGRAMAS DE FLUJO DE LAS MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD

Este anexo hace parte integral de la Guía de modificaciones en calidad de medicamentos biológicos, soportada en el Capítulo III del Decreto 334 del 2022.

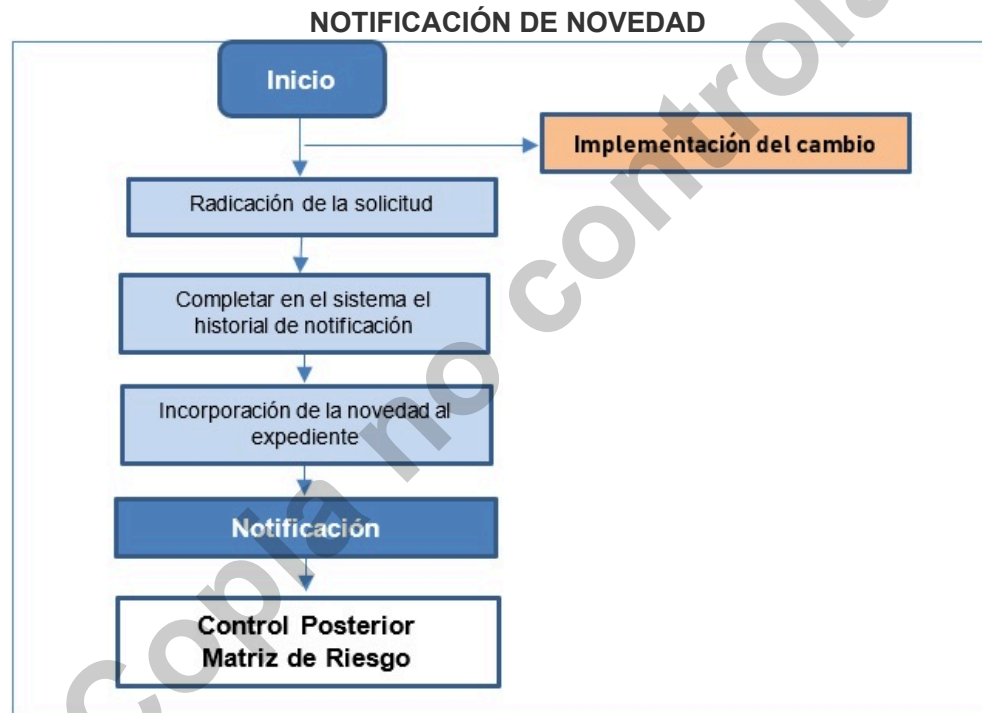
Los trámites de modificaciones tendrán procedimientos administrativos acorde con sus niveles de riesgo para la revisión y evaluación de los documentos aportados por el interesado y la expedición de la decisión por parte de la autoridad sanitaria (Invima) se dará en los tiempos contemplados en el Artículo 8 del Decreto 334 de 2022 (ver Tabla No.1), para el desarrollo de las actividades de sometimiento, revisión y evaluación, incluyendo los tiempos de espera para dar respuesta a los requerimientos, cuando aplique. La resolutivez de los trámites radicados por el interesado, estará asociada directamente al cumplimiento de todos los requerimientos.

TIPO DE CAMBIO	PROCESO
Sin impacto sobre la calidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Implementación inmediata.</li> <li>• No requiere notificación a la autoridad.</li> <li>• Serán objeto de revisión y control posterior</li> </ul>
Riesgo menor	<u>Notificación de Novedad</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Requiere notificación a la autoridad en un lapso no mayor a 1 año de su implementación.</li> <li>• Serán objeto de revisión y control posterior.</li> </ul>
	<u>Modificación automática</u> -Implementación posterior a la notificación del acto administrativo aprobatorio por parte del Invima. -1 mes para expedir el acto administrativo, con opción de Recurso de reposición, si aplica. -Serán objeto de revisión y control posterior.
Riesgo moderado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requieren aprobación previa a la implementación.</li> <li>• 1 a 3 meses para expedir el acto administrativo, sin incluir el tiempo de respuesta al Auto de requerimiento.</li> </ul>
Riesgo mayor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requieren aprobación previa a la implementación.</li> <li>• 3 a 6 meses para expedir el acto administrativo, sin incluir el tiempo de respuesta al Auto de requerimiento.</li> </ul>

**Tabla No.1.** Tipos de modificaciones de Calidad descritos en el numeral 8.2 del Artículo 8 del Decreto 334 de 2022 y Artículo 2 del Decretos 1474 de 2023.

Cada nivel de riesgo tiene pasos independientes, los cuales se muestran en los diagramas de flujo a continuación:

### DIAGRAMA DE FLUJO PARA MODIFICACIONES DE RIESGO MENOR



### MODIFICACIÓN AUTOMÁTICA

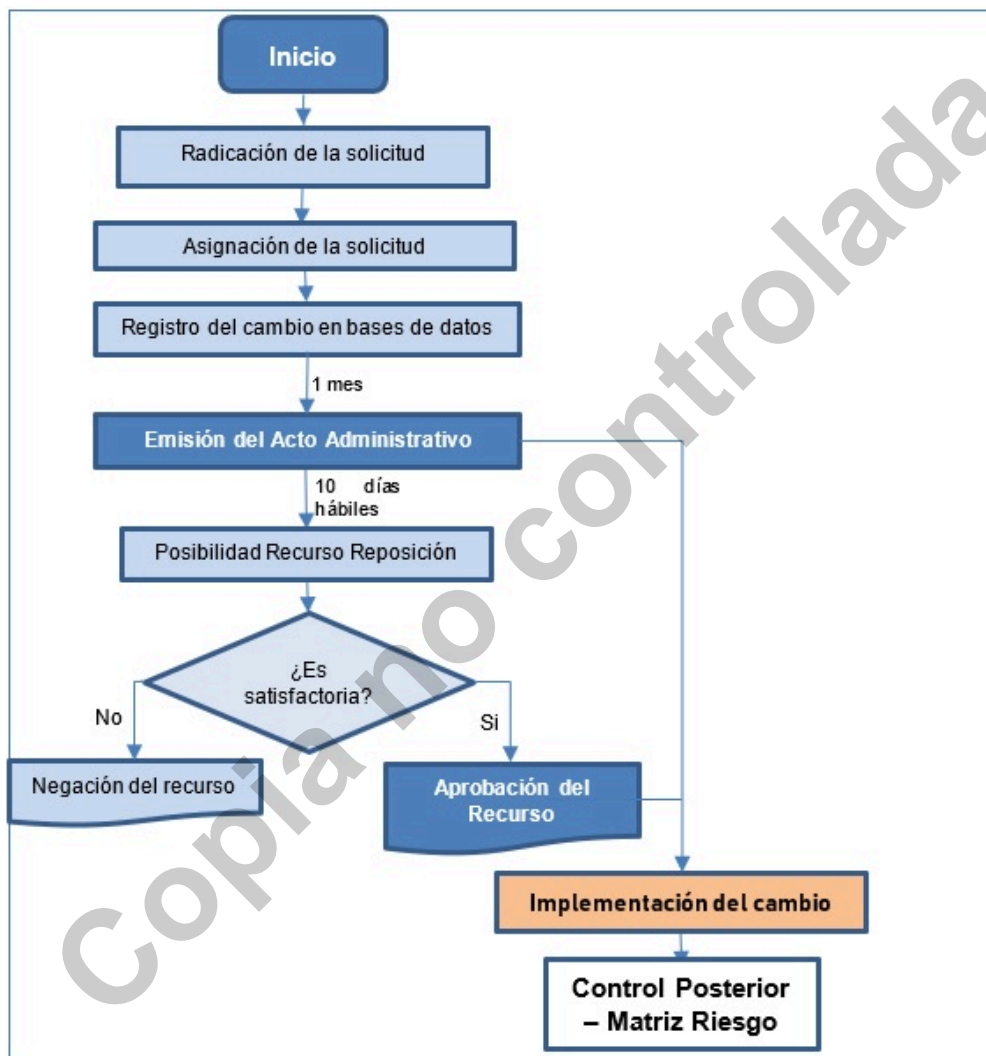
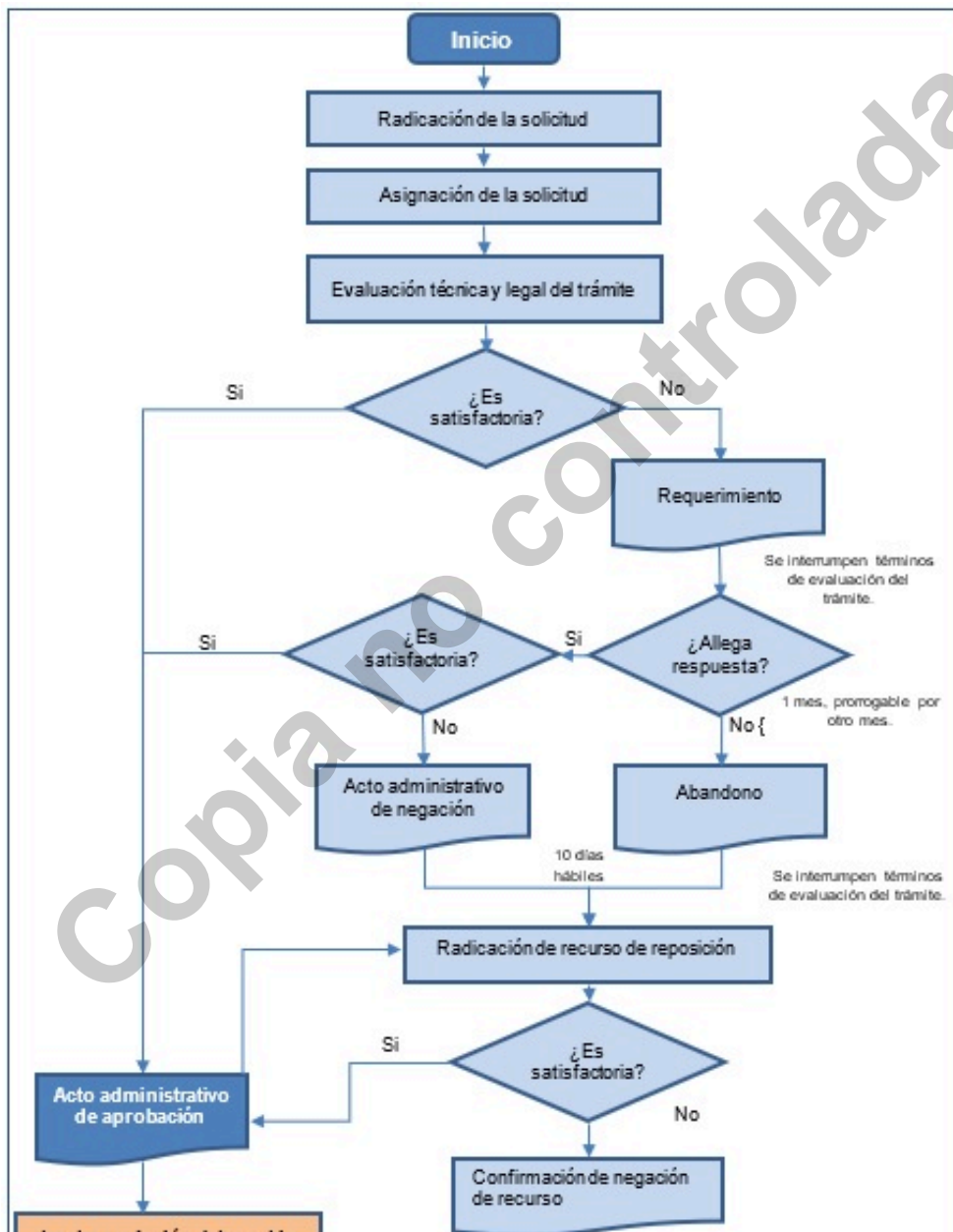


DIAGRAMA DE FLUJO PARA MODIFICACIONES DE RIESGO MODERADO

ASS-RSA-GU049-GUÍA PARA SOLICITUD DE MODIFICACIONES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Código  
Versión  
Tipo  
Implementación  
Alcance  
Nivel de  
confidencialidad

ASS-RSA-GU49  
1  
Guía  
03/11/2023  
Invima  
Público



Implementación del Cambio



ASS-RSA-GU049-GUÍA PARA SOLICITUD DE MODIFICACIONES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

**Código**  
**Versión**  
**Tipo**  
**Implementación**  
**Alcance**  
**Nivel de**  
**confidencialidad**

ASS-RSA-GU49  
1  
Guía  
03/11/2023  
Invima  
Público

DIAGRAMA DE FLUJO PARA MODIFICACIONES DE RIESGO MAYOR

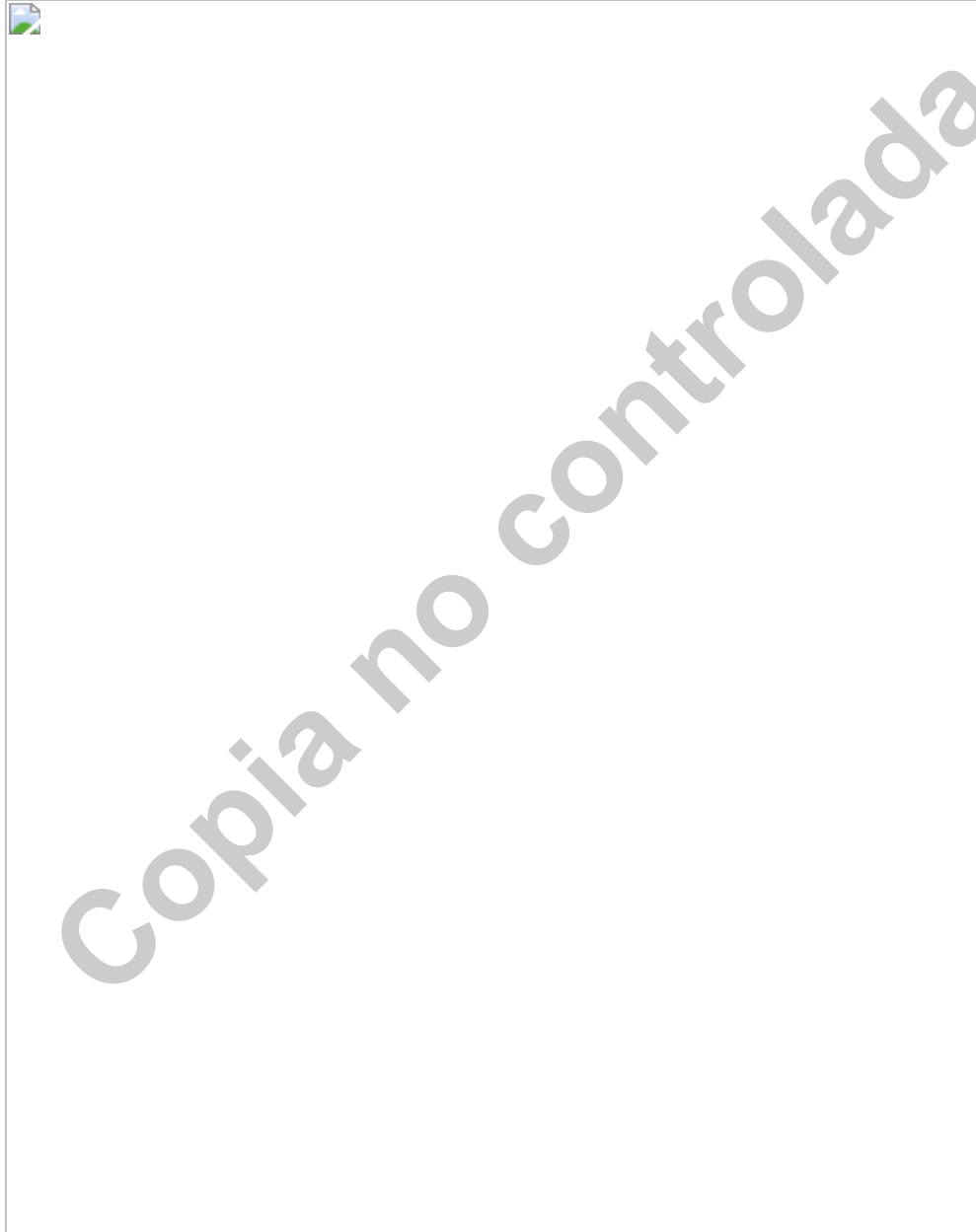
Copia no controlada



ASS-RSA-GU049-GUÍA PARA SOLICITUD DE MODIFICACIONES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

**Código**  
**Versión**  
**Tipo**  
**Implementación**  
**Alcance**  
**Nivel de**  
**confidencialidad**

ASS-RSA-GU49  
1  
Guía  
03/11/2023  
Invima  
Público



## ADJUNTOS INTERNOS

ASS-RSA-GU033-GUÍA PARA LA NOTIFICACIÓN DE CIERRE DE ESTUDIOS CLÍNICOS (PROTOSCOLOS) (ASS-RSA-GU33)  
 ASS-RSA-GU048-GUÍA PARA SOLICITUD DE MODIFICACIONES DE CAMBIO DE CEPA PARA VACUNAS ESTACIONALES Y CAMBIO EN LA COMPOSICIÓN ANTIGENICA DE VACUNAS COVID - 19 (ASS-RSA-GU48)  
 ASS-RSA-FM075-FORMATO SOLICITUD DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS (ASS-RSA-FM75)  
 ASS-RSA-FM173-FORMATO DE PRESENTACION DE SOLICITUD DE CAMBIO POR MIGRACION NORMATIVA AL DECRETO 1782 DE 2014 PARA MEDICAMENTOS BIOLGICOS (ASS-RSA-FM173)

## DEFINICIONES

**ADYUVANTES (CMB):** : Corresponde a una sustancia o combinación de sustancias utilizadas en conjunto con un antígeno de vacuna para mejorar (por ejemplo, aumentar, acelerar, prolongar y/o posible blanco) o modular una respuesta inmune específica al antígeno de vacuna con el fin de mejorar la eficacia clínica de la vacuna. Directrices sobre procedimientos y requisitos de datos para cambios a vacunas aprobadas. Anexo 4. Comité de Expertos de la OMS en Normalización Biológica, Sexagésimo quinto informe, (TRS No. 993, 2015).

**ANÁLISIS DE RIESGO (CMB):** : Proceso sistemático de organización de la información para soportar la decisión de tomar un riesgo dentro del proceso de gestión de riesgos. Consisten en la identificación de peligros y la evaluación del riesgo asociado con la exposición a esos peligros y la estimación del riesgo asociado a las amenazas identificadas. Annex 2. WHO guidelines on quality risk management. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Forty-seventh report. WHO Technical Report Series, No. 981, 2013.

**ATRIBUTOS CRÍTICOS DE CALIDAD (CQA, por sus siglas en inglés) (CMB):** : Propiedades o características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas que debe encontrarse en un límite, rango o distribución apropiado, para evaluar la calidad deseada del producto. Pharmaceutical Development Q8(R2). ICH Harmonised Tripartite Guideline.

**BANCO CELULAR (CMB):** : Una colección de viales de células de composición uniforme (aunque no necesariamente clonales) derivadas de un solo tejido o célula y utilizadas para la producción de una vacuna directamente o mediante un sistema de banco de células. Directrices sobre procedimientos y requisitos de datos para cambios a vacunas aprobadas. Anexo 4. Comité de Expertos de la OMS en Normalización Biológica, Sexagésimo quinto informe, (TRS No. 993, 2015).

**BANCO DE CÉLULAS DE TRABAJO (WCB, por sus siglas en inglés) (CMB):** : El banco de células de trabajo se prepara a partir de alícuotas de una suspensión homogénea de células obtenidas del cultivo del banco de células maestro en condiciones de cultivo definidas. Directrices sobre procedimientos y requisitos de datos para cambios a productos bioterapéuticos aprobados. Anexo 3. Comité de Expertos de la OMS en Normalización Biológica Sexagésimo octavo informe (TRS No. 1011, 2018).

**BANCO DE SEMILLAS DE TRABAJO (WSL, por sus siglas en inglés) (CMB):** : Un lote de semillas de células o virus derivado por propagación de la MSL en condiciones definidas y utilizado para iniciar la producción de vacunas lote por lote. También denominado "semilla de virus de trabajo" para semillas de virus, "banco de semillas de trabajo" o "antígeno de semilla de trabajo" en otros documentos. Directrices sobre procedimientos y requisitos de datos para cambios a vacunas aprobadas. Anexo 4. Comité de Expertos de la OMS en Normalización Biológica, Sexagésimo quinto informe, (TRS No. 993, 2015).

**BANCOS DE CÉLULAS MAESTRO (MCB, por sus siglas en inglés) (CMB):** : Una alícuota de un pool individual de células caracterizadas, de origen conocido, el cual generalmente ha sido preparado a partir de un clon de células seleccionado bajo determinadas condiciones, dispensado en múltiples viales y almacenado en condiciones definidas. El MCB es usado para derivar todos los bancos celulares de trabajo (WCB). Directrices sobre procedimientos y requisitos de datos para cambios a productos bioterapéuticos aprobados. Anexo 3. Comité de Expertos de la OMS en Normalización Biológica Sexagésimo octavo informe (TRS No. 1011, 2018)

**BANCOS DE SEMILLAS MAESTRO (MSL, por sus siglas en inglés) (CMB):** : Lote o banco de células o virus del que se derivará toda la producción futura de vacunas. El MSL representa una colección bien caracterizada de células o virus de composición uniforme. También denominado "semilla maestra de virus" para semillas de virus, "banco de semillas maestras" o "antígeno semilla maestra" en otros documentos. Directrices sobre procedimientos y requisitos de datos para cambios a vacunas aprobadas. Anexo 4. Comité de Expertos de la OMS en Normalización Biológica, Sexagésimo quinto informe, (TRS No. 993, 2015).



## ASS-RSA-GU049-GUÍA PARA SOLICITUD DE MODIFICACIONES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

<b>Código</b>	ASS-RSA-GU49
<b>Versión</b>	1
<b>Tipo</b>	Guía
<b>Implementación</b>	03/11/2023
<b>Alcance</b>	Invima
<b>Nivel de confidencialidad</b>	Público

**CONTROL EN PROCESO (CMB):** : Verificaciones realizadas durante la fabricación para monitorear o para ajustar el proceso para asegurar que el producto intermedio o final se ajusta a sus especificaciones. El control del entorno de producción o el equipo también puede considerarse como parte del control en proceso. Directrices sobre procedimientos y requisitos de datos para cambios a productos bioterapéuticos aprobados. Anexo 3. Comité de Expertos de la OMS en Normalización Biológica Sexagésimo octavo informe (TRS No. 1011, 2018).

**EJERCICIO DE COMPARABILIDAD (CMB):** : Consiste en un proceso escalonado y secuencial de comparación de los atributos de calidad, seguridad y eficacia, y se realiza para demostrar que el medicamento objeto de evaluación es altamente similar al medicamento de referencia entre el medicamento biológico con registro sanitario, y ese mismo medicamento cuando se realicen cambios en su proceso de manufactura que puedan afectar la calidad, seguridad y eficacia del producto, independientemente si se trata de medicamentos biológicos pioneros o competidores. Definición propia construida a partir de las definiciones de Envasado del Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe treinta y dos, Serie de Informes Técnicos de la OMS 823 y Material de Acondicionamiento o Empaque de la Resolución 3028 de 2008 del Ministerio de Salud y Protección Social. Por la cual se definen las áreas técnicas de producción de los establecimientos farmacéuticos y se establecen otras disposiciones.

**ENVASADO (CMB):** : Todas las operaciones, incluyendo las de llenado, a las que tiene que ser sometido un producto a granel para colocarlo dentro del empaque primario (sistema envase-cierre), con el que entra en contacto directo. Annex 5. WHO good distribution practices for pharmaceutical products. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Forty-four report. WHO Technical Report Series, No.957, 2010.

**ESTÁNDAR O MATERIALES DE REFERENCIA (CMB):** : Sustancia que ha sido demostrada por un extenso conjunto de pruebas analíticas como material auténtico por tener las más altas cualidades metrológicas y cuyo valor nominal se acepta sin referencia a otros patrones de la misma propiedad o cantidad, dentro de un contexto específico y que debe ser de alta pureza. Definición propia construida a partir de las definiciones de Estándar primario, Capítulo 5.12 Estándares de referencia, Farmacopea Europea 10.0 y Estándar de referencia primario, FDA, Guidance for Industry, Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients, [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-q7a-good-manufacturing-practice-guidance-active-pharmaceutical-ingredients#P1422\\_111232](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-q7a-good-manufacturing-practice-guidance-active-pharmaceutical-ingredients#P1422_111232).

**ETIQUETADO (CMB):** : Proceso de identificación de un producto farmacéutico incluyendo la siguiente información, según corresponda: nombre del producto, ingrediente farmacéutico activo, tipo y cantidad, número de lote, fecha de expiración, condiciones especiales de almacenamiento o precauciones de manejo, dirección, advertencias y precauciones, nombre y dirección del fabricante y/o acondicionador. Annex 5. WHO good distribution practices for pharmaceutical products. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Forty-four report. WHO Technical Report Series, No.957, 2010.

**EVALUACIÓN DEL RIESGO (CMB):** : Consiste en la identificación de peligros, el análisis y evaluación de los riesgos asociados con la exposición a esos peligros. Las evaluaciones de riesgos de calidad comienzan con una descripción del problema o una pregunta de riesgo bien definida. Quality Risk Management. ICH Q9(R1). ICH Harmonised Tripartite Guideline

**FORMATO COMMON TECHNICAL DOCUMENT (CTD) (CMB):** : Este formato se encuentra organizado en cinco módulos. El módulo 1 corresponde a información específica de la región, los módulos 2,3,4 y 5 incluyen información sobre calidad, seguridad y eficacia común para todas las regiones. Esta planeado para mejorar el proceso de revisión regulatoria e implementar las buenas prácticas de revisión. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality - M4Q(R1). ICH Harmonised Tripartite Guideline.

**INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO (IFA) (CMB):** : Cualquier sustancia o mezcla de sustancias a ser usadas en la fabricación de forma farmacéutica y que, cuando se usa, se convierte en el ingrediente activo del PT. Estas sustancias se emplean en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de la enfermedad o para afectar la estructura y función del cuerpo. Guía para el Desarrollo y Presentación de los Estudios de Estabilidad de Medicamentos; Julio 2018. Resolución 3157 de 2018

**MATERIALES DE PARTIDA (CMB):** : Material de una fuente biológica que marca el inicio del proceso de fabricación de un medicamento tal como se describe en una autorización de comercialización y del cual se deriva el ingrediente activo directamente (por ejemplo, derivados del plasma, líquido ascítico, pulmón bovino, etc.) o indirectamente (por ejemplo, sustratos celulares, células productoras de huésped/vector, huevos, cepas virales, etc.). 4Directrices sobre procedimientos y requisitos de datos para cambios a productos bioterapéuticos aprobados. Anexo 3. Comité de Expertos de la OMS en Normalización Biológica Sexagésimo octavo informe (TRS No. 1011, 2018).

**MATERIAS PRIMAS (CMB):** : Término general utilizado para indicar los componentes, reactivos o disolventes de los medios de cultivo destinados a ser utilizados en la producción de material de partida, sustancia farmacológica, productos intermedios o productos farmacéuticos. Directrices sobre procedimientos y requisitos de datos para cambios a productos bioterapéuticos aprobados. Anexo 3. Comité de Expertos de la OMS en Normalización Biológica Sexagésimo octavo informe (TRS No. 1011, 2018).

**MEDICAMENTO BIOLÓGICO Y/O BIOTECNOLÓGICO (CMB):** : Medicamentos derivados de organismos o células vivas o sus partes. Se pueden obtener de fuentes tales como tejidos o células, componentes de la sangre humana o animal como antitoxinas y otro tipo de anticuerpos, citoquinas, factores de crecimiento, hormonas y factores de coagulación), virus, microorganismos y productos derivados de ellos como las toxinas. Estos productos son obtenidos con métodos que comprenden, pero no se limitan a cultivo de células de origen humano o animal, cultivo y propagación de microorganismos y virus, procesamiento a partir de tejidos o fluidos biológicos humanos o animales, transgénesis, técnicas de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) recombinante, y técnicas de hibridoma. Los medicamentos que resultan de estos tres últimos métodos se denominan biotecnológicos. Decreto 1782 de 2014 Ministerio de Salud y Protección Social

**NOTIFICACIÓN DE NOVEDAD (CMB):** : Procedimiento a través del cual el titular del registro o interesado autorizado, comunica ante el Invima los cambios de riesgo menor sobre la información de calidad que la guía establece su sometimiento por este procedimiento, para lo cual debe realizar el correspondiente pago de tarifa y allegar la documentación indicada como dato soporte en la guía respectiva. Estos cambios son de implementación inmediata, no requieren aprobación previa mediante acto administrativo por parte de INVIMA, quien entregará soporte de recibo de estos trámites a efectos de trazabilidad de la información en el expediente respectivo. Definición propia construida a partir del Decreto 334 de 2022.

**PARÁMETRO CRÍTICO DEL PROCESO (CPP, por sus siglas en inglés) (CMB):** : Corresponde a un parámetro del proceso cuya variabilidad tiene un impacto sobre un atributo crítico de calidad, y por lo tanto, debe ser monitoreado o controlado para asegurar que el proceso genere un producto con la calidad deseada. Pharmaceutical Development Q8(R2). ICH Harmonised Tripartite Guideline.

**PRODUCTO TERMINADO (PT) (CMB):** : Un producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción incluyendo el envasado en su contenedor final y etiquetado. Un producto farmacéutico terminado puede contener uno o más ingredientes farmacéuticos activos. Annex 10, WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Fifty-second report. WHO Technical Report Series, No.1010, 2018.

**REGISTRO SANITARIO (CMB):** : Es el documento público expedido por el Invima o la autoridad delegada, previo el procedimiento tendiente a verificar el cumplimiento de los requisitos técnico legales establecidos en el presente Decreto, el cual faculta a una persona natural o jurídica para producir, comercializar, importar, exportar, envasar, procesar y/o expender los medicamentos cosméticos, preparaciones farmacéuticas a base de recursos naturales, productos de aseo, higiene y limpieza y otros productos de uso doméstico. Decreto 677 de 1995. Presidencia de la República. Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia.

**RIESGO (CMB):** : La combinación de la probabilidad de ocurrencia de un daño y la severidad del mismo. Pharmaceutical Development Q8(R2). ICH Harmonised Tripartite Guideline.

**VALIDACIÓN (CMB):** : Procedimiento para establecer la evidencia documentada, que provee un alto grado de seguridad, de que un proceso específico entrega los resultados esperados. Guía para el Desarrollo y Presentación de los Estudios de Estabilidad de Medicamentos; Julio 2018. Resolución 3157 de 2018

**VIDA ÚTIL (CMB):** : Es el periodo de tiempo durante el cual un IFA o un PFT, si es almacenado bajo las condiciones establecidas, se espera que cumpla con las especificaciones. El tiempo de vida útil es utilizado para establecer la fecha de expiración de cada lote. Guía para el Desarrollo y Presentación de los Estudios de Estabilidad de Medicamentos; Julio 2018. Resolución 3157 de 2018.

## CONTROL DE CAMBIOS

Versión	Fecha	Usuario	Comentario
---------	-------	---------	------------

ASS-RSA-GU049-GUÍA PARA SOLICITUD DE MODIFICACIONES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

<b>Código</b>	ASS-RSA-GU49
<b>Versión</b>	1
<b>Tipo</b>	Guía
<b>Implementación</b>	03/11/2023
<b>Alcance</b>	Invima
<b>Nivel de confidencialidad</b>	Público

1	03/11/2023	Mary Jazmin Luengas Moreno	Se requiere nueva versión para dar cumplimiento a lo establecido en el artículo 6 del Decreto 334 de 2022 respecto a la expedición de las guías de modificaciones individuales por producto; por lo anterior, se requiere reformar la guía incluyendo el nombre, el cual se concertó junto con el Ministerio de Salud y Protección Social y la Industria farmacéutica como GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS. Código: ASS-RSA- GU049. El contenido de la guía también es el resultado de la concertación tripartita y cuenta con el visto bueno del Ministerio de Salud y Protección Social de acuerdo a lo indicado en el Artículo 1 del Decreto 322 de 2023 (Adjunto).
---	------------	----------------------------	--

ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
Maria Teresa Triana Triana <b>Profesional Especializado Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Biológicos</b> David Orlando Porras Gaviria <b>Contratista</b>  <b>Fecha de elaboración: 03/11/2023</b>	Jaime Tabares Rios <b>Profesional Universitario Grupo de Gestión y Mejoramiento Organizacional</b> Andrey Forero Espinosa <b>Coordinador Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos</b>  <b>Fecha de revisión: 03/11/2023</b>	Luis Guillermo Restrepo Velez <b>Director de Medicamentos y Productos Biológicos</b>  <b>Fecha de aprobación: 03/11/2023</b>

Este documento ha sido visto 202 veces