

CARTILLA

Aspectos a tener en cuenta para tramitar solicitudes de modificación de calidad al registro sanitario para medicamentos biológicos y radiofármacos



Elaborado por

Pasante del Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos

Cristian Javier Vera Bejarano

Estudiante de Química Farmacéutica de la Fundación Universitaria Salesiana

Pasante del Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos

Stephanie Ruiz Sanabria

Estudiante de Química Farmacéutica de la Universidad Nacional de Colombia

Colaboradores

Abogada del despacho de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

Eleonora Celis Cañas

Coordinador del Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos

Andrey Forero Espinosa

Profesional especializada del Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos

María Teresa Triana Triana

Profesional universitaria del Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos

Marlene Gamboa Estrada

Ira edición.

Cartilla Digital.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

Bogotá D.C. 2024

Tabla de contenido

- 01.** Introducción
- 02.** Conceptos generales
- 03.** Clasificación de las modificaciones de calidad
- 04.** Aspectos a tener en cuenta al agrupar modificaciones
- 05.** Modificaciones de calidad no incluidas en la Guía ASS-RSA-GU049
- 06.** Correcto diligenciamiento de formatos
- 07.** Consideraciones para presentar solicitudes de modificación al registro sanitario de radiofármacos

Introducción

La presente cartilla informativa tiene por objetivo dar a conocer los conceptos generales, la clasificación y los procedimientos adecuados para tramitar solicitudes de modificaciones de calidad relacionadas con el registro sanitario de productos tanto biológicos como radiofármacos. De igual manera, esta cartilla contempla aquellas modificaciones que no son acogidas o clasificadas en la Guía ASS-RSA-GU049 (Guía para solicitud de modificaciones de productos biológicos).

Es fundamental que los usuarios comprendan la importancia de identificar y gestionar adecuadamente las solicitudes de modificaciones de calidad, con el fin de que sean tramitadas de manera correcta y eficiente, minimizando así la ocurrencia de re procesos, lo cual puede generar demoras y complicaciones adicionales en la aprobación de las modificaciones. Al seguir las directrices establecidas, se fomenta un proceso más ágil, garantizando que las modificaciones necesarias sean evaluadas adecuada y oportunamente por el INVIMA.

Además, es de resaltar la relevancia de tramitar las modificaciones al registro sanitario, esto con el propósito de mantener actualizada la información relacionada con el proceso de fabricación, composición de producto, pruebas de control de calidad, equipos, instalaciones o artes de los productos registrados. De modo que, al momento en el que el INVIMA realice actividades de Inspección, Vigilancia y Control (IVC), se cuente con los datos actualizados, lo cual es importante para asegurar el cumplimiento normativo, la trazabilidad y la seguridad de los productos.

Por otro lado, conocer cada uno de los aspectos o consideraciones a tener en cuenta al momento de solicitar una modificación, le permitirá no incurrir en errores que comúnmente se pueden presentar a falta de conocimiento en los procedimientos internos de la entidad. Esta cartilla le permitirá, a su vez, adoptar un enfoque preventivo en el sistema de gestión de riesgos de su compañía, ya que se exponen casos o errores de mayor frecuencia al momento de solicitar estas modificaciones.

Conceptos generales

- **MEDICAMENTO BIOLÓGICO Y/O BIOTECNOLÓGICO¹:** 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. Por ejemplo como las vacunas, anticuerpos monoclonales, hemoderivados, entre otros.
- **RADIOFÁRMACO²:** Forma farmacéutica terminada que contiene una sustancia radioactiva en conjunto con uno o más ingredientes y que está destinada a diagnosticar, clasificar una enfermedad, monitorear un tratamiento o proveer terapia. Un radiofármaco incluye cualquier kit de reactivo no radioactivo o generador de radionucleidos que esté destinado al uso en la preparación de dicho tipo de sustancias. Los términos "radiofármaco" y "preparación radiofarmacéutica" suelen utilizarse de manera intercambiable. Como el Tecnesio 99 -metaestable (Tc^{99m})
- **RADIOFÁRMACO TERANÓSTICO²:** Es un acrónimo de las palabras terapéutica y diagnóstico y se refiere a un sistema donde se combinan el modus operandi de los aspectos terapéuticos y diagnósticos. El término teranóstico se refiere a la administración de agentes terapéuticos y de imagen en una sola formulación. Como el Lutecio 177 (Lu^{177})

¹ Artículo 3. Numeral 3.1. Decreto 1782 de 2014. Ministerio de Salud y Protección Social.

² Artículo 3. Resolución 560 de 2024. Ministerio de Salud y Protección Social.

Conceptos generales

- **MODIFICACIONES ADMINISTRATIVO-LEGALES³**: Implican cambios en la información del registro sanitario, que no versan sobre calidad, seguridad y eficacia del medicamento, pero que pueden conllevar a cambios en el contenido del acto administrativo por el cual se otorgó el registro sanitario, los cuales dependiendo del cambio, podrán hacerse como una notificación de novedad o requerirá aprobación del INVIMA.
- **MODIFICACIONES DE CALIDAD⁴**: Implican cambios en la información del registro sanitario relacionados con el proceso de fabricación, composición de producto, pruebas de control de calidad, equipos o instalaciones. Estos pueden ser:
 - **CAMBIOS DE RIESGO MENOR⁴**: Son aquellas que tienen un potencial impacto mínimo, sobre la calidad del medicamento.
 - **CAMBIOS DE RIESGO MENOR - AUTOMÁTICO⁵**: Hace referencia a un tipo de modificación de calidad de riesgo menor que debe ser informada y justificada ante el INVIMA, para ser evaluada y emitir el correspondiente acto administrativo donde se aprobará la modificación respectiva y, posterior a ello, los cambios podrán ser ejecutados por parte del titular. Para conocer si el cambio menor procede por vía automática, se han de revisar los tipos de modificaciones y sus clasificaciones en la Guía ASS-RSA-GU049.
 - **CAMBIOS DE RIESGO MENOR - NOTIFICACIÓN DE NOVEDAD⁶**: Corresponde a un tipo de modificación de calidad de riesgo menor, en la que el titular del registro sanitario o su apoderado anexa la documentación descrita en la Guía ASS-RSA-GU049 y, para la cual no se requiere la expedición de un acto administrativo, lo que permite una implementación inmediata de la modificación. No obstante, se incorporará toda la información presentada dentro del expediente del producto y el cambio realizado deberá ser notificado al INVIMA en menos de un (1) año posterior al cambio.

³ Artículo 5. Numeral 5.1. Decreto 334 de 2022 Ministerio de Salud y Protección social.

⁴ Artículo 5. Numeral 5.2. Decreto 334 de 2022 Ministerio de Salud y Protección social.

⁵ Definición propia construida a partir del Decreto 1474 de 2023.

⁶ Artículo 8. Numeral 8.2.2. Decreto 334 de 2022 Ministerio de Salud y Protección social.

Conceptos generales

- CAMBIOS DE RIESGO MODERADO⁷: Corresponden a todas aquellas modificaciones que no se encuentran incluidas en las consideraciones técnicas de calidad para ser clasificadas como de riesgo menor o de riesgo mayor, pero que implican un mayor impacto en la calidad del producto final frente a un cambio de riesgo menor. Esta modificación se implementará por parte del titular, una vez el INVIMA emita y notifique el acto administrativo de aprobación.
- CAMBIOS DE RIESGO MAYOR⁸: Son aquellos que tienen repercusiones significativas en la calidad del medicamento. Esta modificación se implementará por parte del titular, una vez el INVIMA emita y notifique el acto administrativo de aprobación.
- CAMBIOS SIN IMPACTO SOBRE LA CALIDAD⁹: Son aquellos que no tienen impacto sobre la calidad del medicamento. Estos cambios requieren que el fabricante recopile toda la documentación en su sistema de gestión de la calidad, que podrán ser exigibles por parte del INVIMA ante una posible solicitud de la entidad o en visitas de inspección, vigilancia y control. No requerirán notificación de novedad al INVIMA y son de implementación inmediata, una vez estén documentadas por el fabricante.
- MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA¹⁰: Implican cambios en la información del registro sanitario que tienen un impacto en el uso clínico del medicamento en relación con la seguridad, eficacia, dosis y administración, y que requiera datos de estudios clínicos o post comercialización, y en algunos casos estudios no clínicos clínicamente relevantes, para apoyar el cambio.

⁷Artículo 8. Numeral 8.2.3. Decreto 334 de 2022 Ministerio de Salud y Protección social.

⁸Artículo 8. Numeral 8.2.4. Decreto 334 de 2022 Ministerio de Salud y Protección social.

⁹Artículo 8. Numeral 8.2.1. Decreto 334 de 2022 Ministerio de Salud y Protección social.

¹⁰Artículo 5. Numeral 5.3. Decreto 334 de 2022 Ministerio de Salud y Protección social.

Clasificación de las modificaciones de calidad

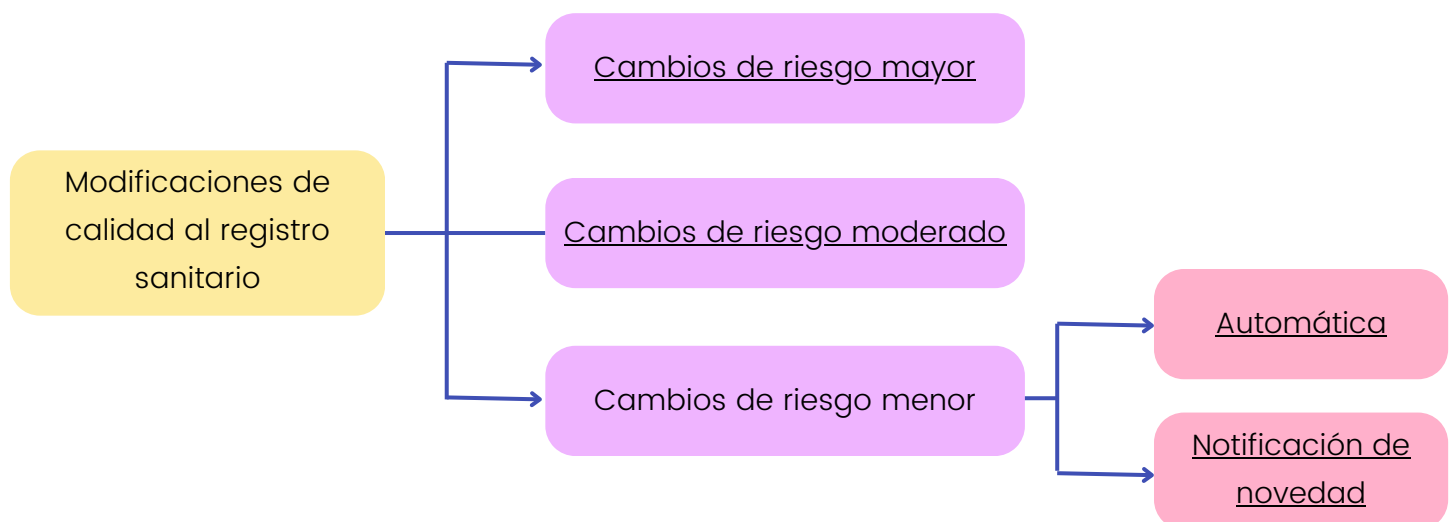
Al presentar una modificación al registro sanitario con impacto en la calidad, es de tener en cuenta que la [Guía ASS-RSA-GU049](#) presenta una clasificación de los diferentes tipos de cambios de calidad que se pueden realizar. De modo que, el paso inicial será identificar en cuál de estas categorías podría ajustarse la modificación a solicitar:

9.1	Modificaciones asociadas al proceso de manufactura
9.2	Modificaciones relacionadas con controles y parámetros del proceso
9.3	Modificaciones relacionadas con estándares
9.4	Modificaciones relacionadas con especificaciones y métodos analíticos
9.5	Modificaciones relacionadas con cambios en materias primas y excipientes
9.6	Modificaciones relacionadas con los equipos de fabricación
9.7	Modificaciones relacionadas con el sitio de fabricación
9.8	Modificaciones relacionadas con los bancos celulares y semillas
9.9	Modificaciones asociadas a la vida útil (IFA y PT)
9.10	Modificaciones relacionadas con el sistema envase – cierre

9.11	Modificaciones frente a las presentaciones comerciales de producto
9.12	Modificaciones relacionadas con el adyuvante
9.13	Modificaciones relacionadas con el diluyente
9.14	Cambio por migración normativa al Decreto 1782 de 2014
9.15	Cambio de modalidad del registro sanitario
9.16	Cambios que impactan en el nombre del producto
9.17	Cambios asociados al etiquetado

Nota: Los numerales asociados anteriormente corresponden a los números establecidos en la [Guía ASS-RSA-GU049](#). En este sentido, se aclara que en el desarrollo de la presente cartilla, se hará referencia a diferentes tipos de modificaciones relacionadas con su respectivo numeral para una plena identificación de la misma.

Dentro de estos tipos de cambios, se pueden identificar modificaciones clasificadas en alguna de las siguientes categorías, de acuerdo a su nivel de riesgo, definidas bajo el Decreto 334 de 2022:

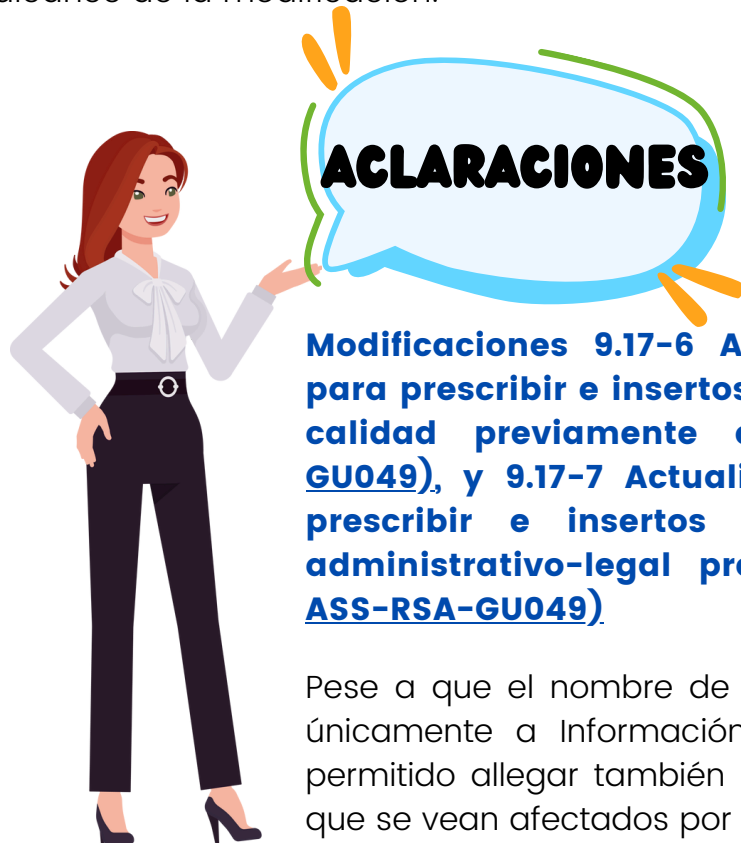


Adicionalmente, en el Anexo No. 1 de la [Guía ASS-RSA-GU049](#), se encuentran las modificaciones que pertenecen a la siguiente categoría, las cuales son las únicas que no requieren ser notificadas ante el INVIMA, ni de aprobación previa por la misma entidad, pero que también serán objeto de inspección, vigilancia y control:

Cambios sin impacto sobre la calidad

Una vez identificada la modificación de interés, se deben recopilar y allegar los documentos soporte.

Es importante reconocer los aspectos a tener en cuenta referenciados en la [Guía ASS-RSA-GU049](#) para cada caso, puesto que allí puede aclararse el alcance de la modificación.



Modificaciones 9.17-6 Actualización de Información para prescribir e insertos por cambios en aspectos de calidad previamente aprobados ([Guía ASS-RSA-GU049](#)), y 9.17-7 Actualización de Información para prescribir e insertos por cambios en aspectos administrativo-legal previamente aprobados ([Guía ASS-RSA-GU049](#))

Pese a que el nombre de la modificación hace referencia únicamente a Información para prescribir e insertos, es permitido allegar también los artes de empaque y envase que se vean afectados por cambios en aspectos de calidad y/o administrativo-legal previamente aprobados.

Modificación 9.4-2 Actualización de especificaciones y/o metodologías analíticas para el control de excipientes no farmacopeicos y farmacopeicos ([Guía ASS-RSA-GU049](#))

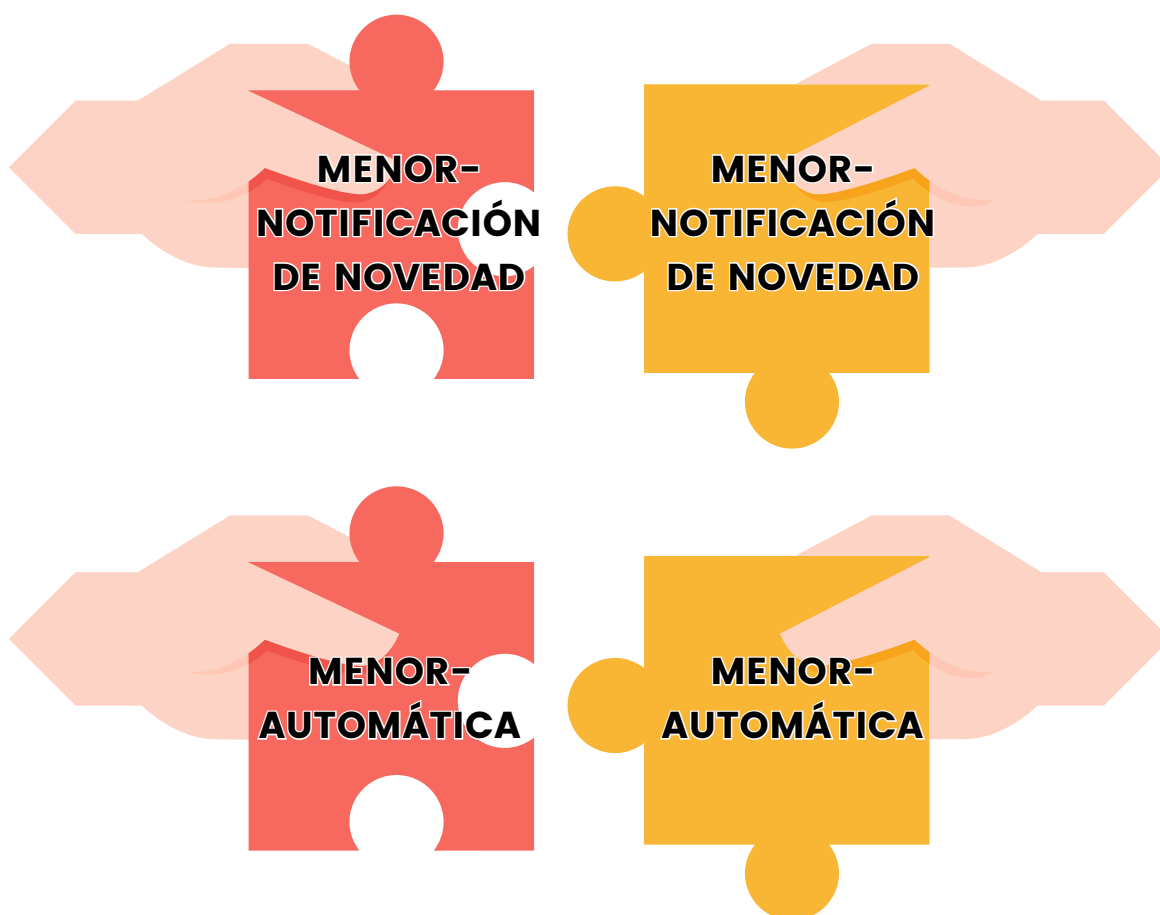
Bajo esta modificación también puede ser solicitada la actualización de especificaciones y/o metodologías analíticas para materias primas, que no sean de origen biológico, y que sean empleadas en la fabricación del principio activo.

Anexo No. 2 de la [Guía ASS-RSA-GU049](#): Cambios en los medicamentos biológicos en los cuales la modificación no procede y se debe solicitar un registro sanitario nuevo

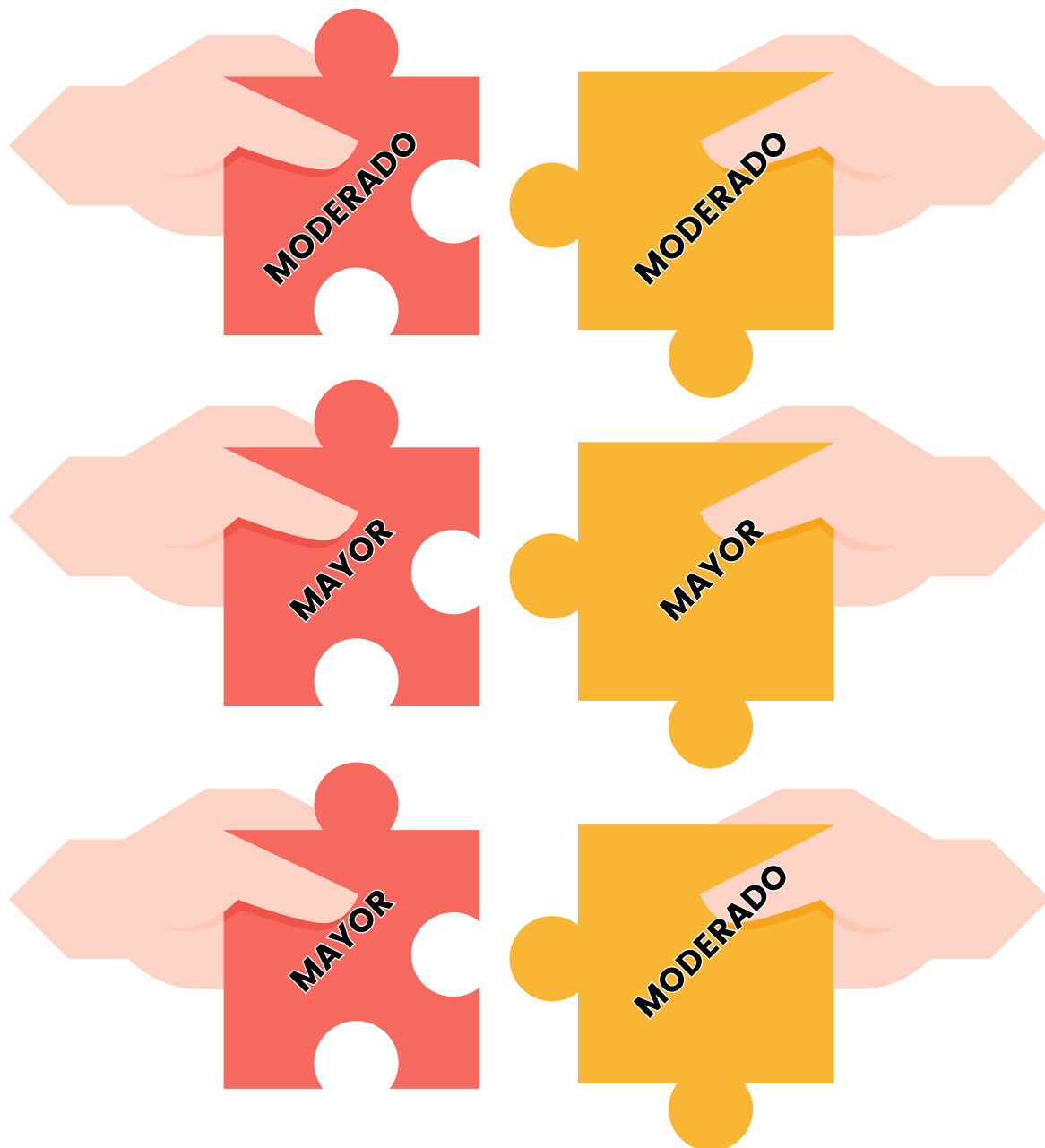
En esta sección de la guía se enlistan aquellos cambios que por su naturaleza e impacto afectan de forma significativa las propiedades o la formulación del medicamento que fue aprobado originalmente, razón por la cual será necesario solicitar un registro sanitario nuevo.

Aspectos a tener en cuenta al agrupar modificaciones

Si se solicitará más de una modificación de calidad, los usuarios únicamente podrán agruparlas conforme al nivel de riesgo, independiente para cada modificación. Para ello, las agrupaciones permitidas se muestran a continuación:



También se enlistan otros posibles tipos de asociaciones de modificaciones relacionadas con cambios de riesgo moderado y mayor, los cuales para su evaluación por parte del INVIMA requieren que guarden especial relación entre cada una de las modificaciones independientes conservando el mismo nivel de riesgo o un nivel de riesgo mayor con uno de riesgo moderado.

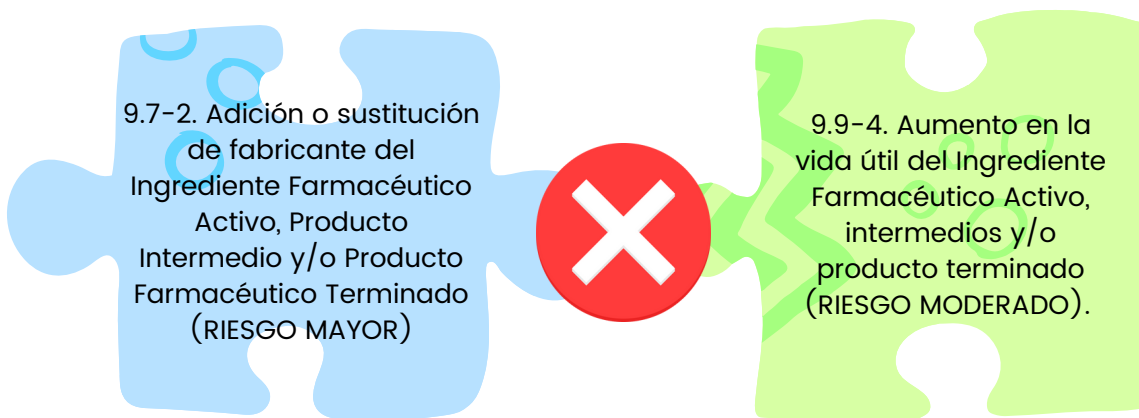


Es de resaltar que cuando se agrupan modificaciones de calidad de riesgo moderado y mayor en una misma solicitud, se deberá pagar la tarifa vigente que corresponda a la modificación de calidad de mayor nivel de riesgo. De igual manera, la solicitud solo procederá si dichas modificaciones guardan relación entre sí.

A continuación, se ilustran una serie de diferentes casos ejemplares en los cuales se contemplan asociaciones o modificaciones individuales no procedentes, con su respectiva justificación a la luz de los aspectos a tener en cuenta dentro de la Guía ASS-RSA-GU049. Esto ayudará a orientar y permitirá tener claridad al momento de realizar la clasificación de las modificaciones de calidad por su tipo de riesgo o las diferentes asociaciones que se puedan llegar a presentar.

CASO 1.

Se solicitó adición de fabricante para el principio activo y, a su vez, se solicita aumentar la vida útil del producto terminado.

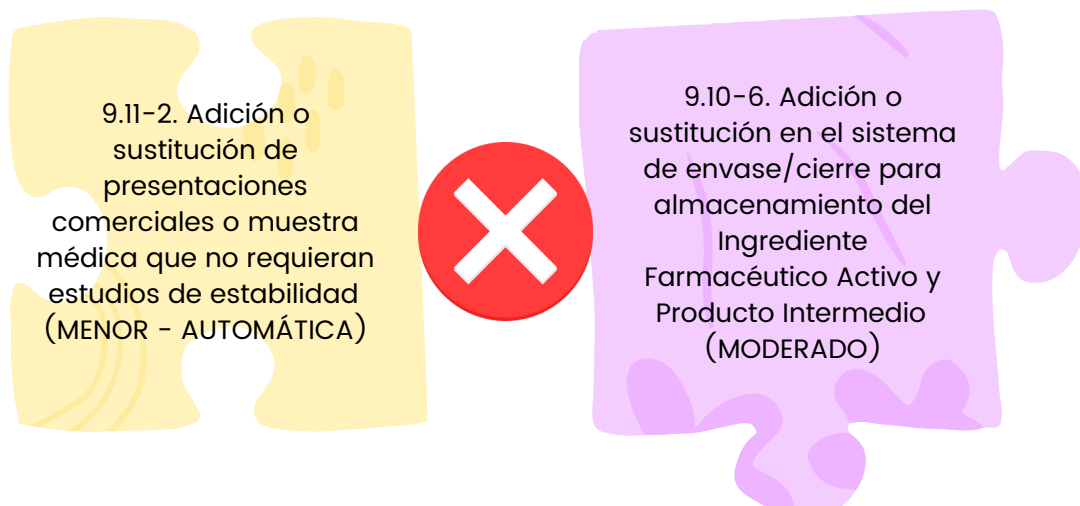


JUSTIFICACIÓN

La modificación de calidad fue negada, debido a que las modificaciones solicitadas no guardan relación entre sí y atendiendo a lo mencionado por la Guía ASS-RSA-GU049, numeral 7.6, aquellas agrupaciones de cambios de riesgo mayor y riesgo moderado serán procedentes, siempre y cuando, la solicitud guarde relación entre sí. En este caso, la falta de relación se debe a que la adición del fabricante aplica para el principio activo, mientras que la ampliación de vida útil se da para el producto terminado. Por lo tanto, se deberían manejar como modificaciones individuales, al no tratarse del mismo objeto de modificación.

CASO 2.

Se solicita sustitución de presentación comercial y, simultáneamente, adición en el sistema envase/cierre del producto intermedio.



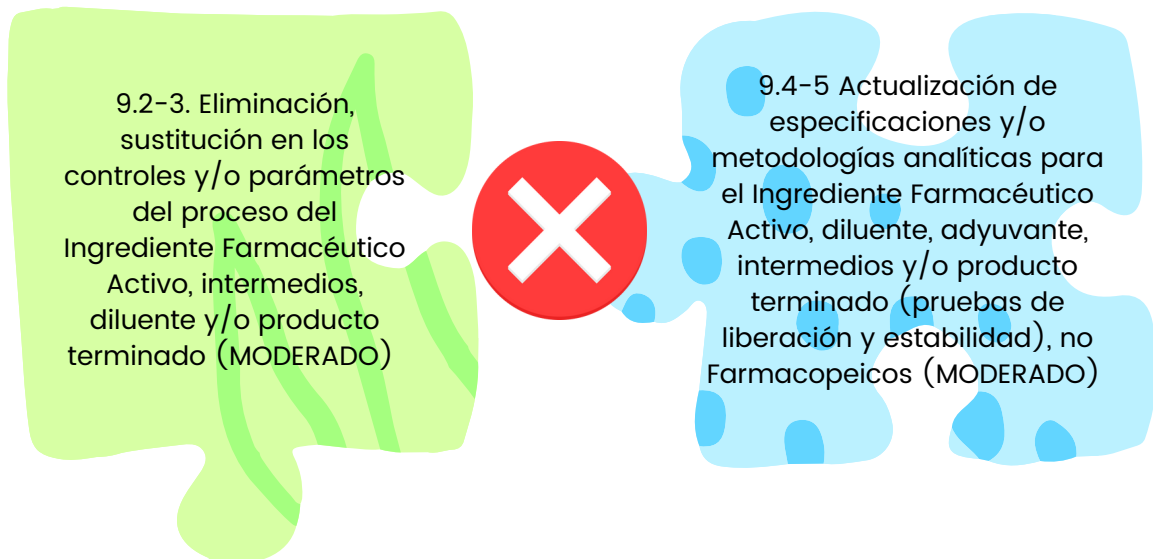


JUSTIFICACIÓN

En primer lugar, las modificaciones asociadas no son permisibles debido a la diferencia entre los niveles de riesgo independiente de cada modificación. La Guía ASS-RSA-GU049, numeral 7.6 indica que no está permitida la combinación de las modificaciones de calidad entre diferentes niveles de riesgo, a excepción, de la modificación de riesgo mayor y moderado. Por ende, las modificaciones presentadas en este caso se deben tramitar de forma independiente.

CASO 3.

Se solicitó eliminar los controles del proceso de productos intermedios y, a su vez, se realiza la actualización de metodologías analíticas no farmacopeicas de productos intermedios.



JUSTIFICACIÓN

Las modificaciones presentadas anteriormente, pese a que se pueden agrupar por nivel de riesgo, no son procedentes dado que no existe una relación de estas con la solicitud presentada por el usuario. Si bien, el objeto de ambas modificaciones son los productos intermedios, en la solicitud lo que realmente se realizó fue una ampliación de los límites de los controles del proceso de manufactura de los productos intermedios (Numeral 9.2-1. de la Guía ASS-RSA-GU049) y no una eliminación de controles del proceso, que corresponde a la solicitud original. En conclusión, el usuario podría enviar nuevamente la solicitud cambiando la modificación con numeral 9.2-3 a la modificación 9.2-1, junto con la modificación de riesgo moderado 9.4-5.

CASO 4.

Caso bajo el cual se solicita cambio en los procesos de manufactura del ingrediente farmacéutico activo o sustancia activa y producto terminado. Para ello fueron agrupadas erróneamente modificaciones de diferente nivel de riesgo y hubo agrupaciones que no guardaban relación.



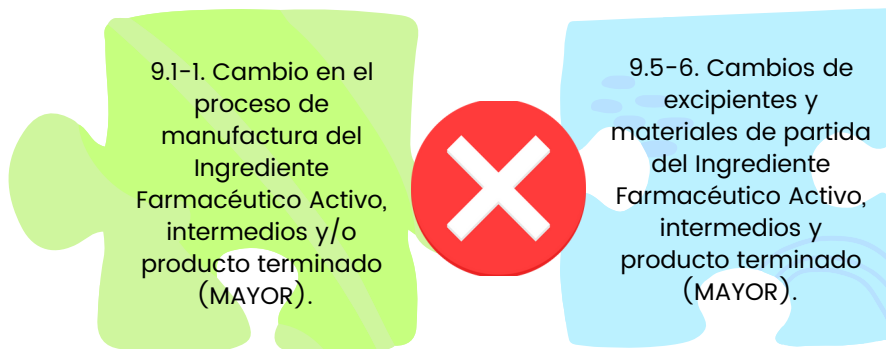
JUSTIFICACIÓN

En primer lugar, existe una agrupación no permitida entre las modificaciones de riesgo mayor y las de riesgo moderado con respecto a la menor-automática (Numeral 9.4-4). Por lo tanto, el trámite es rechazado al no permitirse esta asociación, conforme a lo descrito por Guía ASS-RSA-GU049, numeral 7.6.

Sumado a ello, existe una posible asociación entre una modificación de riesgo mayor (Numeral 9.1-1) y las modificaciones de riesgo moderado (Numerales 9.1-4, 9.4-5 y 9.8-6), las cuales pueden ser agrupadas debido al nivel de riesgo. No obstante, entre la modificación de riesgo moderado 9.4-5 no se encuentra una relación directa con la modificación de riesgo mayor que involucra cambios en el proceso de manufactura tanto para la Sustancia Activa como para el Producto Terminado, mientras que las modificaciones de riesgo moderado 9.1-4 y 9.8-6 sí serían procedentes. Por lo tanto, para que la solicitud sea aprobada, el usuario debería agrupar exclusivamente la modificación de riesgo mayor junto con las dos modificaciones de riesgo moderado correspondiente a los numerales 9.1-4 y 9.8-6.

CASO 5.

Se solicitó cambio en el proceso de manufactura tanto del ingrediente farmacéutico activo como del producto terminado, junto con la solicitud de cambiar los excipientes del producto.

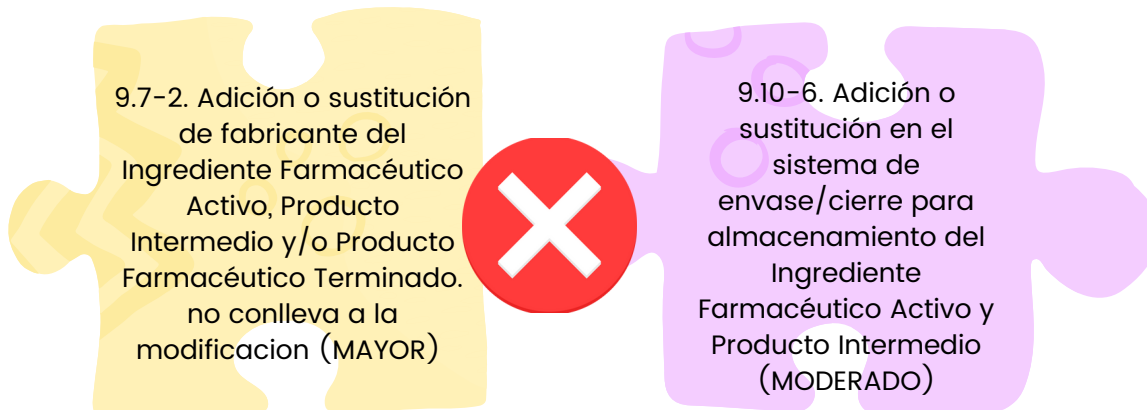


JUSTIFICACIÓN

En un primer momento, se observa que la modificación puede ser procedente, debido a que el usuario agrupa dos niveles de riesgo semejantes, en este caso modificaciones de riesgo mayor. No obstante, al evaluar la solicitud, se detalla que estas dos modificaciones no tienen relación, puesto que la modificación de mayor riesgo (Numeral 9.1-1) está relacionada con cambios en el proceso de manufactura tanto del ingrediente farmacéutico activo como del producto terminado, y bajo la modificación de riesgo mayor (Numeral 9.5-6) se realiza un cambio de excipientes en el producto. Esto conlleva a una negación de la solicitud, debido a que un cambio en el proceso de manufactura no conlleva a cambiar los excipientes del producto. Por lo tanto, el usuario debe allegar de forma independiente las modificaciones solicitadas (Numerales 9.1-1 y 9.5-6), cada una con su respectivo pago de tarifa.

CASO 6.

Se solicita aprobar la adición de un nuevo fabricante alterno del producto terminado, y asimismo, se solicitó aprobar la adición del envase para el almacenamiento del principio activo.



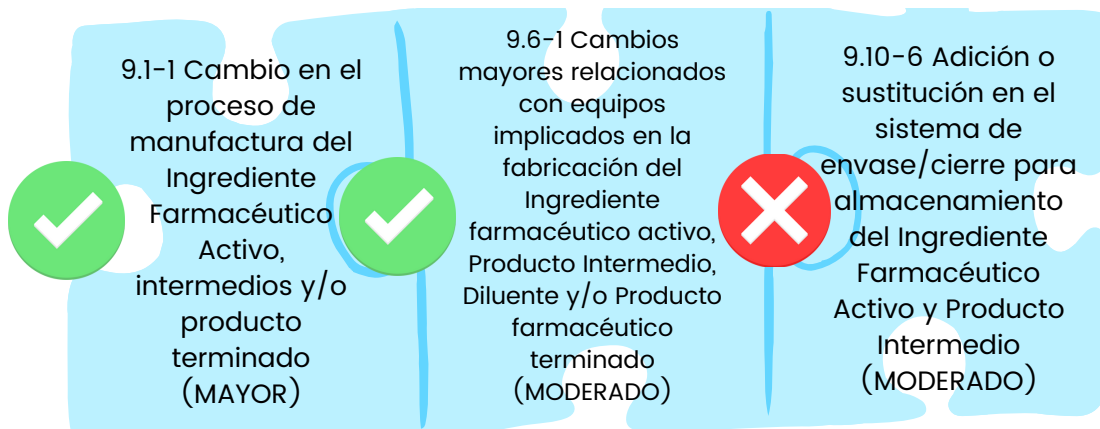


JUSTIFICACIÓN

En primer instancia, es posible detallar que la solicitud es procedente dado que combina una modificación de riesgo mayor con una de riesgo moderado, que está permitida en la Guía ASS-RSA-GU049. No obstante, no son procedentes, al no guardar relación entre la modificación mayor (Numeral 9.7-2) que involucra la adición de un nuevo fabricante del producto terminado, que no deriva o no está asociada con la modificación de riesgo moderado (Numeral 9.10-6) que implica la adición de un sistema de envase para el almacenamiento del principio activo, pues estas difieren en el objeto de la solicitud de modificación, ya que en la primera está implicado el producto terminado y en la segunda el principio activo. Por ende, el usuario debe realizar nuevamente el trámite solicitando cada una de las modificaciones de forma independiente con su respectiva tarifa individual.

CASO 7.

Caso en el cual se solicita la aprobación de un cambio en el proceso de manufactura del ingrediente farmacéutico activo y el producto terminado, junto con modificaciones que implican cambios en los equipos del ingrediente farmacéutico activo y la adición o sustitución del sistema/envase cierre del ingrediente farmacéutico activo.



JUSTIFICACIÓN

Dentro de las modificaciones solicitadas es posible observar una asociación permitida. Pero, al momento de evaluar a detalle la solicitud, se evidencia que la modificación de riesgo mayor (Numeral 9.1-1) no tiene relación con la modificación de riesgo moderado (Numeral 9.10-6), puesto que un cambio en el proceso de manufactura tanto del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) como del Producto Terminado (PT), no deriva en un cambio del sistema envase/cierre del almacenamiento del IFA. Por lo tanto, la solicitud sería procedente, si exclusivamente el solicitante allega la modificación de riesgo mayor (Numeral 9.1-1) con la modificación de riesgo moderado (9.6-1) que guardan relación, al involucrar cambios mayores en los equipos tanto del IFA como del PT.

Modificaciones de calidad no incluidas en la Guía ASS-RSA-GU049

De no encontrar clasificada en la [Guía ASS-RSA-GU049](#) la modificación a solicitar, en la presente cartilla se recopilan diferentes cambios que se han reportado con frecuencia y que forman parte de obligatoria presentación ante el Invima ya que implican la actualización o modificación del Documento Técnico Común (CTD).

MODIFICACIÓN	DOCUMENTOS DE SOPORTE	NIVEL DE RIESGO	ASPECTOS A TENER EN CUENTA
Adición/sustitución de sitio de control de calidad de principio activo y/o producto terminado que realiza todas las pruebas de control de calidad incluyendo potencia.	16, 17 y 23	Moderado	11
Actualización de los parámetros del proceso de acuerdo con el análisis de criticidad del proceso (PCA) o análisis de riesgo - Actualización estrategia de control del proceso	3, 6, 7, 23 y 25	Moderado	15, 16 y 17
Adición de fabricante de un excipiente de origen biológico, que incluye un cambio en el proceso de fabricación	3, 4, 9 al 15, 18 y 22	Mayor	6 al 10

MODIFICACIÓN	DOCUMENTOS DE SOPORTE	NIVEL DE RIESGO	ASPECTOS A TENER EN CUENTA
Ampliación ciclos de uso resinas – filtros	3, 6 al 8, 15 y 18.	Moderado	5 y 6.
Cambio en el material de filtro usado en la manufactura del solvente de origen sintético.	3, 6, 7, 18 al 23.	Moderado	6 y 12.
Adición de nueva línea de llenado en el mismo sitio, sí existe cambio en el proceso del producto terminado.	1 al 5, 7, 15, 18	Moderado	1 al 4.
Cambio en el proceso de manufactura del solvente de origen sintético	6, 7, 18, 21 al 24.	Moderado	6, 13 y 14.
Adición de presentación comercial para el producto, en un volumen diferente al actualmente aprobado que implica cambio en la descripción de la composición para que quede por cada mL	26 al 37.	Moderado	9, 18 al 20.
Inclusión de nuevas referencias de aguja para uso con el dispositivo, con aprobación del inserto e IPP.	23, 37 y 38.	Moderado	21 y 22.

DOCUMENTOS DE SOPORTE

- (1). Nombre, dirección y responsabilidades (por ejemplo, formulación, llenado) de la instalación de producción propuesta involucrada en la fabricación.
- (2). Evidencia de que la instalación cumple con las BPM.
- (3). Informe de la validación del proceso (discriminando tipo de proceso y producto implicado, por ejemplo, excipiente, diluyente, ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado, según aplique) en las etapas críticas afectadas por el cambio propuesto, que demuestre el desempeño del proceso y la consistencia de los lotes manufacturados.
- (4). 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.
- (5). Justificación para considerar la instalación de llenado propuesta como equivalente.
- (6). Documento que soporte la justificación del cambio propuesto. Análisis de criticidad del proceso (PCA) o similar, que justifique estadísticamente o técnicamente el cambio en los parámetros y/o controles en proceso, si aplica.
- (7). Diagrama de flujo y descripción narrativa (incluidos las etapas, parámetros y controles) con los cambios propuestos en el proceso de fabricación del ingrediente farmacéutico activo, diluyente y/o producto terminado, según aplique.
- (8). Resultados de la evaluación de la seguridad viral y agentes adventicios.
- (9). 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, si aplica.
- (10). Presentar un reporte donde se demuestre la comparabilidad entre el excipiente propuesto y el aprobado, el cual debe estar enfocado en la caracterización fisicoquímica y el perfil de impurezas.
- (11). 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).

- (12). Documento soporte con evaluación de seguridad viral y contaminación potencial con agentes adventicios (por ejemplo, impacto en los estudios de eliminación viral) en producto terminado por el cambio de proveedor o inclusión del nuevo material de partida y/o excipiente de origen biológico o biotecnológico.
- (13). 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.
- (14). Perfil de degradación comparativos y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos pre y post-cambios del excipiente, en al menos tres lotes por mínimo seis meses, si no cuenta con estudios de estabilidad naturales completos.
- (15). Datos de estabilidad natural (para excipiente, ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado, según aplique) en al menos tres lotes comerciales comparativos pre y post cambio.
- (16). Documento soporte con la evidencia de que la nueva compañía es idónea para realizar pruebas de control de calidad.
- (17). Documento soporte con la información que demuestra la calificación de la transferencia de tecnología, validación y/o la verificación sí corresponde a un ensayo farmacopeico.
- (18). Descripción y análisis de datos en tres lotes consecutivos a escala comercial (para excipiente, diluyente, ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado, según aplique) 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
- (19). Documento soporte con la información sobre la calificación del filtro y estudios de lixiviables y extraíbles con el producto a evaluar de acuerdo con la etapa de fabricación involucrada.
- (20). Documento soporte con la información sobre el equipo filtro y comparación de similitudes y diferencias en cuanto a principios de funcionamiento y especificaciones entre el filtro nuevo y el reemplazado.

- (21). Datos de estabilidad natural y acelerados del diluyente, de acuerdo con la normativa vigente para productos de síntesis química.
- (22). Protocolo de estabilidad post-aprobación actualizado.
- (23). Secciones actualizadas del dossier que se verán afectadas por el cambio, si aplica.
- (24). 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).
- (25). Especificaciones de la sustancia activa, intermedios y/o producto terminado actualizadas, si aplica.
- (26). Especificaciones de calidad para la nueva presentación comercial.
- (27). 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.
- (28). Especificaciones de calidad del sistema envase/cierre propuesto, certificados de calidad de liberación, plano mecánico, estudios de idoneidad, dimensiones y estudios de lixiviables y/o extraíbles, si la nueva presentación comercial utiliza un material de envase diferente al actualmente aprobado.
- (29). Ajuste del nombre del producto, si este incluía la concentración por unidad, de forma que se exprese por mililitro.
- (30). Composición expresada por cada mililitro de solución y por volumen de presentación.
- (31). 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).
- (32). Especificaciones de liberación y estabilidad para cada presentación.
- (33). Informe de los estudios de estabilidad del producto terminado y del producto en uso (reconstituido y/o diluido, si aplica) para la nueva presentación comercial, acorde a la normatividad vigente.
- (34). 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, indicar la composición por cada mL y por dosis.
- (35). Solicitud de IUM para la nueva presentación comercial.
- (36). Informe de validación de la etapa de envasado, si esta es diferente para la nueva presentación comercial.
- (37). Inserto/IPP versión actualizada, ajustado únicamente lo que respecta a la modificación solicitada.
- (38). Estudios de compatibilidad del producto con las nuevas referencias de aguja.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA

- (1). La instalación propuesta es una instalación de envasado aprobada (para la misma empresa/titular del registro sanitario).
- (2). No hay cambios en la composición, proceso de fabricación y especificación del producto farmacéutico.
- (3). No hay cambios en el sistema de contenedor/cierre ni en las condiciones de almacenamiento.
- (4). Se utiliza el mismo proceso de fabricación validado en los pasos críticos (es decir, composición y llenado).
- (5). Las modificaciones propuestas en el proceso deben estar técnicamente sustentadas y deben reflejar un proceso controlado y un producto consistente.
- (6). Se debe 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 Invima.
- (7). No deben presentarse cambios en las especificaciones del excipiente o producto farmacéutico fuera de los rangos previamente aprobados por INVIMA.
- (8). El excipiente no debe influir en la estructura o la conformación del IFA. Por ejemplo, en el proceso de cristalización.
- (9). Los informes, protocolos y/o estudios de estabilidad allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos por la normatividad sanitaria vigente o farmacopeas oficiales. Adicionalmente puede orientarse bajo lineamientos de guías internacionales en materia de estabilidad de medicamentos biológicos y/o biotecnológicos.
- (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). Para evidenciar el cumplimiento de BPL, se puede allegar certificado de una autoridad o un instituto competente o que sea su equivalente. También podrá ser soportado por el certificado de BPM donde se demuestre la capacidad para realizar las pruebas de control de calidad.
- (12). Si el filtro corresponde al mismo material, tamaño de poro, dimensiones y especificaciones que el filtro actualmente aprobado y solo se realizará el cambio de proveedor o de marca, deberá tener en cuenta la modificación No. 3 del Anexo 1 de la [Guía ASS-RSA-GU049](#) como un cambio sin impacto en la calidad.
- (13). El diluyente corresponde a agua para inyección o solución salina.
- (14). No hay cambio en la composición del diluyente

(15). Esta modificación debe presentarse de manera independiente a otro tipo de modificación y únicamente debe derivar del resultado del Análisis de Criticidad del Proceso.

(16). Bajo esta modificación se permite incluir la ampliación, estrechamiento, eliminación, sustitución y/o adición de controles y/o parámetros del proceso, así como la actualización de especificaciones de sustancia, intermedios y/o producto terminado que deriven exclusivamente del Análisis de Criticidad del Proceso.

(17). Si los cambios en los controles y/o parámetros del proceso, conducen a cambios en las etapas del proceso de la sustancia activa o el producto terminado previamente aprobadas, deberá realizar la modificación correspondiente de manera independiente.

(18). 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.

(19). 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 de 2018 del Invima o aquella que la modifique o sustituya.

(20). Los intervinientes en el proceso de fabricación, la formulación e información farmacológica de las presentaciones comerciales aprobadas y la nueva presentación comercial deben ser los mismos.

(21). Respecto al agotamiento de la versión anterior del inserto y considerando que no es un cambio que impacte calidad, seguridad o eficacia, se podrán agotar las existencias hasta finalizar inventario sin que sea necesario solicitar autorización de agotamiento, aclarando que el producto terminado acondicionado con dichos materiales podrá ser agotado hasta fin de vida útil. De requerirlo, el interesado podrá solicitar formalmente el agotamiento de existencias de insertos/IPP/Producto terminado impactado por el cambio, dentro de la misma solicitud.

(22). Debe aclararse dentro de la solicitud que las agujas no hacen parte integral de la presentación comercial del producto.

Modificaciones de calidad no incluidas en la guía ASS-RSA-GU049



Si la modificación a tramitar no puede categorizarse dentro de las clasificaciones presentadas en la Guía ASS-RSA-GU049, ni está descrita en la presente cartilla, se deberá:

1 Solicitar una cita de atención al usuario a través del canal establecido por el Instituto.

2 Al momento de crear la solicitud, indicar en el asunto “Modificación no clasificada D.334” y allegar un breve resumen acerca de la modificación que desea gestionar, esto con el fin de realizar una adecuada identificación y ágil programación de la revisión bilateral por parte del Invima con el interesado.

3 Una vez definida la clasificación de riesgo de la modificación, adjuntar el acta a la solicitud de modificación para la radicación del trámite, anexando igualmente los documentos soporte informados.

Correcto diligenciamiento de formatos

Para tramitar las solicitudes de modificación de calidad al registro sanitario de medicamentos biológicos, tiene que ser diligenciado el Formato ASS-RSA-FM075. De este se debe allegar la hoja con Información General y el Formato B.

Información General

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	FORMATO DE SOLICITUD DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS		
	Código: ASS-RSA-FM075	Versión: 05	Fecha de Emisión: 2023-11-03

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

ESPACIO PARA EL STICKER DE RADICACIÓN

AUTORIZO AL INVIMA A REALIZAR LA NOTIFICACIÓN DE MANERA ELECTRÓNICA DE ACUERDO CON LOS ARTÍCULOS 54 Y 56 DE LA LEY 1437 DE 2011 AL CORREO ELECTRÓNICO SUMINISTRADO EN ESTE FORMULARIO

Correo electrónico de notificación: _____ [Ver condiciones](#)

Tipo de trámite a realizar

Tipo de modificación: _____ Haga click aquí para ir a los requisitos

*No olvide verificar las tarifas con el fin que todo lo solicitado sea cubierto por la misma

Información correspondiente a la transacción bancaria

Nombre del responsable: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____ Correo electrónico: _____

NIT: _____ No. Consignación: _____

Código de tarifa: _____ Valor: _____ Folio: _____

¿Un tercero autoriza el uso al titular? _____ Folio: _____

Datos del producto

Nombre: _____

Principio activo: _____

Expediente: _____ No. RS: _____

Modalidad: _____ Vigencia: _____

Datos del titular

Nombre o Razón social: _____

Dirección completa: _____

Ciudad: _____ País: _____

NIT: _____ Teléfono de contacto: _____

Correo electrónico: _____

Resumen de la Solicitud:

Información correspondiente al responsable del trámite

Nombre del responsable: _____

Tarjeta Profesional No: _____

Tipo de responsable: C.C. ó C.E. _____ Dirección Notificación: _____

No. _____ Correo electrónico: _____

Teléfono: _____ Folio: _____

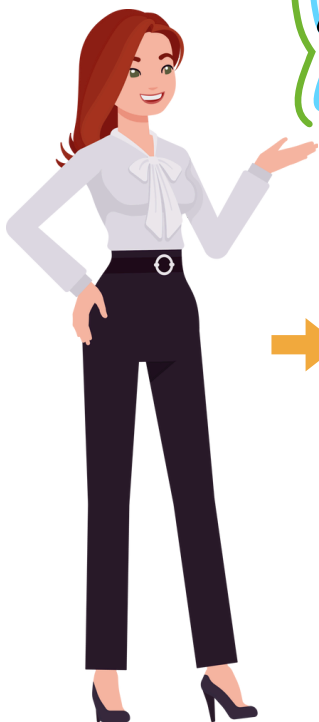
Poder para gestionar el trámite: _____

FIRMA DEL RESPONSABLE

Para ampliar la información, dar clic en los íconos



ACLARACIONES



Información correspondiente a la transacción bancaria

Nombre del responsable:			
Dirección:			
Teléfono:		Correo electrónico:	
NIT:		No. Consignación:	
Código de tarifa:	Valor:	Folio	
¿Un tercero autoriza el uso al titular?		Folio	

En la sección “Información correspondiente a la transacción bancaria” es importante verificar los datos de la transacción, es decir, que el código de tarifa y el valor correspondan con el tipo de modificación que se desea realizar de acuerdo con el Manual Tarifario vigente que se puede encontrar en la página web del INVIMA, siguiendo la ruta: Trámites y Servicios > Tarifas > Manual Tarifario

4001-74	Modificación de calidad del registro sanitario para un Medicamento Biológico	1- Riesgo menor notificación de novedad
		2- Riesgo menor automático
		3- Riesgo moderado
		4- Riesgo mayor
		5- Riesgo mayor cambio de modalidad

➔ **Datos del producto**


Nombre:			
Principio activo:			
Expediente:		No. RS:	
Modalidad:		Vigencia:	

De igual modo, en la sección de “Datos del producto”, confirmar que la información diligenciada en los campos correspondan con lo actualmente aprobado en el registro sanitario.

➔ **Resumen de la Solicitud:**

Al realizar el **Resumen de la solicitud** de modificación, esta debe corresponder con lo que sea descrito en la carta memorial que se allegue.

Formato B

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	FORMATO DE SOLICITUD DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS		
	Código: ASS-RSA-FM075	Versión: 05	Fecha de Emisión: 2023-11-03

FORMATO B PARA LA PRESENTACIÓN DE SOLICITUD DE:
MODIFICACIÓN DE ASPECTOS DE CALIDAD DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.
 Conforme lo establecido en el artículo 5 numeral 5.2 y 8 numeral 8.2 del Decreto No. 334 de 2022

OBSERVACIONES GENERALES:

- Este formato contiene las bases generales para realizar las modificaciones asociadas a calidad de los medicamentos biológicos conforme a lo reglamentado en el Decreto 334 de 2022. Para mayor orientación sobre los principios generales, aspectos a tener en cuenta e información soporte específica, debe consultar la "Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos".
- Las modificaciones de calidad pueden ser agrupadas únicamente si guardan relación entre ellas, por cuanto derivan del mismo cambio. En ese caso pueden presentarse bajo un mismo trámite aplicando al nivel de riesgo y la tarifa que corresponda a la más alta existente entre las modificaciones agrupadas. Por favor consulte las condiciones y reglas establecidas en la "Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos".
- No está permitido combinar modificaciones de calidad con las de seguridad y eficacia, ni con las administrativo-legales, dentro de un solo trámite.
- Para las modificaciones por cambio de cepa para vacuna estacional, se deberá utilizar el formato establecido para el trámite en particular.
- Las modificaciones por migración normativa al Decreto 1782 de 2014, deberán ser presentadas en el formato establecido para tal fin.

1. REQUISITOS DE PROCEDIBILIDAD: Por favor verifique el cumplimiento previo de los siguientes aspectos:

1.1 REQUISITOS DE PROCEDIBILIDAD	Cumple	Verificación (espacio exclusivo a ser diligenciado por Invima)
Manifiesto bajo la gravedad de juramento que he revisado, conozco y cumpla los requisitos establecidos por la normatividad para presentar esta modificación.		
Allego el formulario de Información general y el específico debidamente diligenciados, para lo cual he leído previamente y acatado las notas instructivas y observaciones generales.		

1.2 TIPO DE MODIFICACIÓN Y NIVEL DEL RIESGO	Descripción	
Nombre de la modificación solicitada (Tal como figura en la Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos)		
Nivel de riesgo e impacto (Seleccione la casilla correspondiente)	Menor - Notificación de Novedad	<input type="checkbox"/>
	Menor - Modificación automática	<input type="checkbox"/>
	Moderado	<input type="checkbox"/>
	Mayor	<input type="checkbox"/>
Observaciones:	<p><i>Tenga presente que para aquellos casos que no están contemplados en la Guía de modificaciones se deberá allegar como soporte para la radicación del trámite, el acta de atención a usuarios en la cual se estableció la información a presentar y la clasificación de riesgo de la modificación según el impacto en la calidad.</i></p> <p><i>Solo procederá una modificación al registro sanitario cuando su estado sea vigente o temporalmente no comercializado.</i></p>	

1.3 INFORMACIÓN DOCUMENTAL TIPO GENERAL - ADMINISTRATIVA	Folio	Verificación (espacio exclusivo a ser diligenciado por Invima)
Poder debidamente otorgado (cuando aplique). Certificado de existencia y representación legal del titular, importador y fabricante. En el caso de encontrarse en el exterior deberá presentar los documentos equivalentes expedidos por la autoridad competente de cada país. Si el establecimiento se encuentra Registrado en Colombia no será necesario adjuntar este documento.		
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.		

1.4 MATRIZ DE ROLES: (SOLO DILIGENCIAR SI EL CAMBIO ES SOBRE LA MATRIZ DE ROLES AUTORIZADO).					
Señor usuario: Deberá allegar los Certificados de BPM vigentes para cada uno de los roles referenciados en la matriz de responsabilidades, en el cual conste que las instalaciones industriales, las operaciones de fabricación o actividades llevadas a cabo según el tipo de producto, se realizan bajo las Buenas Prácticas de Manufactura.					
Rol	Inclusión [X]	Exclusión [X]	Nombre/Razón social	Dirección completa	Folios certificado de BPM
Fabricante del principio activo					
Fabricante del granel					
Envasador					
Fabricante de producto terminado					
Fabricante de solvente					
Acondicionador					
<p>Consideraciones:</p> <p>Los documentos públicos provenientes del exterior deben cumplir con lo establecido en el artículo 251 del Código General del proceso (traducidos oficialmente 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 que el documento no establezca dicho término, este se entenderá de un (1) año a partir de la fecha de expedición del mismo.</p> <p>El titular, el(los) fabricante(s) y acondicionador(es) debe(n) contar con Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes de acuerdo con lo establecido por el Decreto 335 de 2022. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este Instituto.</p> <p>En caso de que la modificación sea únicamente por exclusión de un fabricante o rol, deberá presentarse como modificación de tipo administrativo-legal.</p>					

2. DESCRIPCIÓN DE LAS MODIFICACIONES DE CALIDAD A SOLICITAR

Señor usuario: Seleccione la modificación solicitada marcando con una X, indique actualmente como figura o se encuentra registrado, bajo que Resolución se encuentra aprobado o en cual radicado reposa la información y como solicita figure en adelante.	
2.1. SELECCIONE EL TIPO(S) DE CAMBIO(S)	DESCRIBA LA SITUACIÓN ACTUAL Y COMO SOLICITA DEBA FIGURAR





FORMATO B PARA LA PRESENTACIÓN DE SOLICITUD DE:

MODIFICACIÓN DE ASPECTOS DE CALIDAD DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.

Conforme lo establecido en el artículo 5 numeral 5.2 y 8 numeral 8.2 del Decreto No. 334 de 2022

1. Modificaciones asociadas al proceso de manufactura		
Nombre de la modificación solicitada (Tal como figura en la Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos)		
Como se encuentra registrado		
No.Resolución o radicado y folios soporte		
Cambia a:		
2. Modificaciones relacionadas con controles y parámetros del proceso		
Nombre de la modificación solicitada (Tal como figura en la Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos)		
Como se encuentra registrado		
No.Resolución o radicado y folios soporte		
Cambia a:		
3. Modificaciones relacionadas con estándares		
Nombre de la modificación solicitada (Tal como figura en la Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos)		
Como se encuentra registrado		
No.Resolución o radicado y folios soporte		
Cambia a:		
4. Modificaciones relacionadas con especificaciones y métodos analíticos		
Nombre de la modificación solicitada (Tal como figura en la Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos)		
Como se encuentra registrado		
No.Resolución o radicado y folios soporte		
Cambia a:		
5. Modificaciones relacionadas con cambios en materias primas y excipientes		
Nombre de la modificación solicitada (Tal como figura en la Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos)		
Como se encuentra registrado		
No.Resolución o radicado y folios soporte		
Cambia a:		
6. Modificaciones relacionadas con los equipos de fabricación		
Nombre de la modificación solicitada (Tal como figura en la Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos)		
Como se encuentra registrado		
No.Resolución o radicado y folios soporte		
Cambia a:		
7. Modificaciones relacionadas con el sitio de fabricación		
Nombre de la modificación solicitada (Tal como figura en la Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos)		
Como se encuentra registrado		
No.Resolución o radicado y folios soporte		
Cambia a:		
8. Modificaciones relacionadas con los bancos celulares y semillas		
Nombre de la modificación solicitada (Tal como figura en la Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos)		



FORMATO B PARA LA PRESENTACIÓN DE SOLICITUD DE:
MODIFICACIÓN DE ASPECTOS DE CALIDAD DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.

Conforme lo establecido en el artículo 5 numeral 5.2 y 8 numeral 8.2 del Decreto No. 334 de 2022

Como se encuentra registrado	
No.Resolución o radicado y folios soporte	
Cambia a:	
9. Modificaciones asociadas a la vida útil (API y PT)	
Nombre de la modificación solicitada (Tal como figura en la Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos)	
Como se encuentra registrado	
No.Resolución o radicado y folios soporte	
Cambia a:	
10. Modificaciones relacionadas con el sistema envase-cierre	
Nombre de la modificación solicitada (Tal como figura en la Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos)	
Como se encuentra registrado	
No.Resolución o radicado y folios soporte	
Cambia a:	
11. Modificaciones frente a las presentaciones comerciales del producto	
Nombre de la modificación solicitada (Tal como figura en la Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos)	
Como se encuentra registrado	
No.Resolución o radicado y folios soporte	
Cambia a:	
12. Modificaciones relacionadas con el adyuvante	
Nombre de la modificación solicitada (Tal como figura en la Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos)	
Como se encuentra registrado	
No.Resolución o radicado y folios soporte	
Cambia a:	
13. Modificaciones relacionadas con el diluyente	
Nombre de la modificación solicitada (Tal como figura en la Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos)	
Como se encuentra registrado	
No.Resolución o radicado y folios soporte	
Cambia a:	
15. Cambio de modalidad del registro sanitario	
Nombre de la modificación solicitada (Tal como figura en la Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos)	
Como se encuentra registrado	
No.Resolución o radicado y folios soporte	
Cambia a:	
16. Cambios que impactan en el nombre del producto	
Nombre de la modificación solicitada (Tal como figura en la Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos)	
Como se encuentra registrado	
No.Resolución o radicado y folios soporte	

FORMATO B PARA LA PRESENTACIÓN DE SOLICITUD DE:
MODIFICACIÓN DE ASPECTOS DE CALIDAD DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.
Conforme lo establecido en el artículo 5 numeral 5.2 y 8 numeral 8.2 del Decreto No. 334 de 2022

Cambia a:		
17. Cambios asociados al etiquetado		
Nombre de la modificación solicitada (Tal como figura en la Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos)		
Como se encuentra registrado		
No.Resolución o radicado y folios soporte		
Cambia a:		
18. Otro*		
Nombre de la modificación solicitada (Tal como figura en la Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos)		
Como se encuentra registrado		
No.Resolución o radicado y folios soporte		
Cambia a:		
* Tenga presente que el campo "Otro" aplica únicamente para aquellos casos que no están contemplados en la Guía de modificaciones para los cuales se deberá allegar el acta de atención a usuarios en el cual se estableció la información a presentar y la clasificación de riesgo de la modificación según el impacto en la calidad.		

En el siguiente recuadro refiera brevemente la razón o justificación del cambio:

Observaciones y/o aclaraciones adicionales respecto al tipo de cambio seleccionado (opcional):

3. REQUISITOS TÉCNICOS Y ANEXOS:

A continuación, ubique el tipo de modificación en la "Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos" en su última versión. Luego traslade tal cual la información documental de soporte establecida para su(s) modificación (es) a realizar e indique si adjunto o no el documento soporte y el folio en el cual se aporta; ingrese la cantidad de filas que requiera para relacionar toda la documentación

No.	INFORMACIÓN DOCUMENTAL/DATOS DE SOPORTE	SI	NO	FOLIOS
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
TOTAL				




Observaciones y/o aclaraciones adicionales respecto a la información documental aportada (opcional):

Consideraciones:

En caso que agrupe modificaciones de calidad que guarden relación entre ellas, y tengan uno o más requisitos iguales, no debe repetir la información documental a aportar. En caso de no aportar un documento, por favor diligencie en el campo de observaciones y aclaraciones, 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. Indique el folio de inicio y el de final donde se encuentra la información aportada, ejemplo: Folio 5-20

FIRMA DEL SOLICITANTE:

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	FORMATO DE SOLICITUD DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS		
	Código: ASS-RSA-FM075	Versión: 05	Fecha de Emisión: 2023-11-03

**FORMATO B PARA LA PRESENTACIÓN DE SOLICITUD DE:
MODIFICACIÓN DE ASPECTOS DE CALIDAD DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.**

Conforme lo establecido en el artículo 5 numeral 5.2 y 8 numeral 8.2 del Decreto No. 334 de 2022

Con su firma, declara bajo la gravedad de juramento que:

- Acata la normatividad sanitaria vigente y por lo tanto, la información aportada es verídica, actualizada, fiel copia de los documentos que circulan en las instalaciones y comprobable en cualquier momento.
- Ha revisado, conoce y cumplé los requisitos establecidos por la normatividad vigente para presentar esta modificación.
- Los cambios corresponden a la categoría de riesgo establecidos en la "Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos", expedida por el INVIMA.

FIRMA DEL REPRESENTANTE LEGAL O APODERADO

No. DOCUMENTO DE IDENTIDAD _____
 NOMBRE LEGIBLE DEL REPRESENTANTE LEGAL O APODERADO _____
 CORREO ELECTRONICO DE NOTIFICACIÓN _____

Respetado usuario tenga en cuenta que:

- Este formulario deberá ser firmado por el representante legal o el apoderado que sea declarado en la sección "Información correspondiente al responsable del trámite" de la hoja de Información general. • Podrán solicitarse varias modificaciones de calidad en un mismo radicado para un mismo expediente, y con un solo pago de la tarifa ÚNICAMENTE si guardan relación entre ellas. Por favor, consulte la "Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos" para revisar las condiciones de aplicación. No se puede incluir otros tipo de modificaciones como son las legales administrativas o las de seguridad y eficacia.
- Los trámites automáticos no se podrán radicar en ningún caso bajo insistencia. • Para la radicación de modificaciones menores, deberá cumplir con todos los requisitos de procedibilidad establecidos • La documentación e información que se relaciona en este formulario debe presentarse completa, para dar cumplimiento a la normatividad vigente.
- Los documentos públicos provenientes del exterior deben cumplir con lo establecido en el Artículo 251 del Código General del Proceso (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 que el documento no establezca dicho término, este se entenderá de un (1) año a partir de la fecha de expedición del mismo.
- Los documentos privados redactados en idioma extranjero deben aportarse con su debida traducción oficial en cumplimiento con lo establecido en el Artículo 251 del Código General del Proceso.
- El(os) fabricante(s), envasador(es) y/o acondicionador(es) secundario(s) debe(n) contar con Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes de acuerdo con lo establecido por el Decreto 335 de 2022.
- De acuerdo con lo establecido en el artículo 28 del Decreto 334 de 2022, las solicitudes de modificaciones podrán acogerse al procedimiento aquí previsto. Para lo anterior favor consulte la guía para tal fin expedida por el INVIMA. Es importante mencionar que para un cambio de vía debe haber una solicitud expresa del interesado acompañada de los ajustes de formulario, soportes y tarifa. En el evento en que la modificación solicitada previa a la entrada en vigencia de este Decreto, contemple modificaciones que no apliquen a las condiciones establecidas en la "Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos", el peticionario deberá indicar su deseo de desistir de las mismas para continuar por esta vía con las que se ajusten, so pena de que se niegue el cambio. Adicionalmente, solamente procederá en caso en que no se haya emitido acto administrativo de modificación por parte del INVIMA.

EL INVIMA REALIZARÁ LA NOTIFICACIÓN DE MANERA ELECTRÓNICA DE ACUERDO CON LOS ARTÍCULOS 54 Y 56 DE LA LEY 1437 DE 2011 AL CORREO ELECTRÓNICO SUMINISTRADO EN ESTE FORMULARIO

VISTO BUENO ATENCIÓN AL CIUDADANO:

VoBo. Legal: _____ Código: _____ Fecha: _____
 VoBo. Técnico: _____ Código: _____ Fecha: _____

Notas de la radicación:

Espacio para ser diligenciado exclusivamente por Invima



ACLARACIONES

En la sección **1.2 TIPO DE MODIFICACIÓN Y NIVEL DEL RIESGO**, incluir en la “Descripción” el nombre y numeral de la modificación como figura en la Guía ASS-RSA-GU049, tal como se ilustra en el siguiente ejemplo. O en su defecto, si la modificación no se encuentra en la guía, incluir el nombre referenciado en la presente cartilla o el que le sea asignado mediante acta.



1.2 TIPO DE MODIFICACIÓN Y NIVEL DEL RIESGO	Descripción	
Nombre de la modificación solicitada (Tal como figura en la Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos)	9.9 MODIFICACIONES ASOCIADAS A LA VIDA ÚTIL (IFA Y PT) 5. Cambios en las condiciones de almacenamiento del Ingrediente Farmacéutico Activo, diluyente, reconstituido, intermedios y/o producto terminado.	
Nivel de riesgo e impacto (Seleccione la casilla correspondiente)	Menor - Notificación de Novedad	<input type="checkbox"/>
	Menor - Modificación automática	<input type="checkbox"/>
	Moderado	<input checked="" type="checkbox"/>
	Mayor	<input type="checkbox"/>

En la sección **2. DESCRIPCIÓN DE LAS MODIFICACIONES DE CALIDAD A SOLICITAR**, marcar con una equis (X) el numeral asociado al cambio e Indicar el número de la resolución y, de ser posible, identificar el radicado y el número de folio en donde se encuentra la información actual. Verificar que esta información corresponda con lo último que se encuentra aprobado mediante acto administrativo y que tenga relación con el cambio que se está solicitando.



9. Modificaciones asociadas a la vida útil (API y PT)	X	
Nombre de la modificación solicitada (Tal como figura en la Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos)		5. Cambios en las condiciones de almacenamiento del Ingrediente Farmacéutico Activo, diluyente, reconstituido, intermedios y/o producto terminado.
Como se encuentra registrado		Almacenar el producto entre 2°C - 8°C
No.Resolución o radicado y folios soporte		Resolución No. 0000000 del 15 de mayo de 2024
Cambia a:		Almacenar el producto entre 2°C - 8°C. Una vez extraído del refrigerador, puede conservarse durante máximo 15 días a una temperatura de 30 °C o inferior.

Para la sección **3. REQUISITOS TÉCNICOS Y ANEXOS**, indicar de forma adecuada los folios donde se encuentran estrictamente los documentos soporte asociados a la modificación. Si no se allega algún documento, recordar justificar la razón por la cuál este no debe ser tenido en cuenta. Adicionalmente, evitar indicar de forma general para todos los documentos el mismo rango de folios donde se encuentra toda la información técnica, como se ejemplifica a continuación:

Forma correcta



No.	INFORMACIÓN DOCUMENTAL/DATOS DE SOPORTE	SI	NO	FOLIOS
3	Protocolo de estabilidad actualizado y compromiso de estabilidad, con su debida justificación	X		15-54
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	X		63-102
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.	X		111-113
11	Inserto y/o información para prescribir actualizado con el cambio de condiciones de almacenamiento (según corresponda), para cambios que afecten al producto terminado	X		116-120
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		X	NA
	TOTAL			120

Forma incorrecta



No.	INFORMACIÓN DOCUMENTAL/DATOS DE SOPORTE	SI	NO	FOLIOS
3	Protocolo de estabilidad actualizado y compromiso de estabilidad, con su debida justificación	X		15-120
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	X		15-120
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.	X		15-120
11	Inserto y/o información para prescribir actualizado con el cambio de condiciones de almacenamiento (según corresponda), para cambios que afecten al producto terminado	X		15-120
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		X	NA
	TOTAL			120

En caso de presentar modificaciones de forma agrupada, enlistar todos los documentos de soporte requeridos para cada una de ellas, discriminándolos por tipo de modificación, por ejemplo, de la siguiente manera:



No.	INFORMACIÓN DOCUMENTAL/DATOS DE SOPORTE	SI	NO	FOLIOS
9.9-5. Cambios en las condiciones de almacenamiento del Ingrediente Farmacéutico Activo, diluyente, reconstituido, intermedios y/o producto terminado.				
3	Protocolo de estabilidad actualizado y compromiso de estabilidad, con su debida justificación	X		15-54
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	X		63-102
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.	X		111-113
11	Inserto y/o información para prescribir actualizado con el cambio de condiciones de almacenamiento (según corresponda), para cambios que afecten al producto terminado	X		116-120
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		X	NA
9.9-4. Aumento en la vida útil del Ingrediente Farmacéutico Activo, intermedios y/o producto terminado.				
3	Protocolo de estabilidad actualizado y compromiso de estabilidad, con su debida justificación	X		15-54
5	Resumen de pruebas de estabilidad y resultados (por ejemplo, estudios realizados, protocolos utilizados, resultados obtenidos)	X		150-203
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	X		111-120
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	X		63-102
	TOTAL			203

Consideraciones para presentar solicitudes de modificación al registro sanitario de radiofármacos

Todos los trámites relacionados con radiofármacos son evaluados por el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos



Sin embargo, los **radiofármacos** están catalogados como **productos de síntesis química**. Por este motivo, se debe tener en cuenta los siguientes aspectos al momento de radicar los trámites:



1 Tarifa a pagar

Allegar la consignación con el valor correspondiente al trámite que desea realizar, para **MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA** que aplique de acuerdo con el Manual Tarifario vigente que se puede encontrar en la página web del INVIMA, siguiendo la ruta: Trámites y Servicios > Tarifas > Manual Tarifario

4001-73	Modificación de calidad del registro sanitario para un medicamento de Síntesis Química y Gases Medicinales	1- Riesgo menor notificación de novedad
		2- Riesgo menor automático
		3- Riesgo moderado
		4- Riesgo mayor
		5- Riesgo mayor con estudios farmacocinéticos

2 Formularios a diligenciar

Allegar el Formulario ASS-RSA-FM004, que se encuentra siguiendo la ruta: Productos vigilados > Medicamentos y productos biológicos > Medicamentos de síntesis química y biológica > Autorización de comercialización > Registros sanitarios de medicamentos de síntesis química > Formatos y guías

3 Documentos soporte

Los documentos que se deben allegar son los estipulados mediante la guía ASS-RSA-GU82- Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos síntesis química, gases medicinales y radiofármacos.

