

1. OBJETIVO:

Establecer el procedimiento para solicitar modificación al registro sanitario de un producto biológico definir la documentación que se debe adjuntar, teniendo en cuenta el Decreto 677 de 1995, artículos 18, 22, 31, 72, 74, los actos legislativos que las modifiquen y la información que solicitan las farmacopeas oficiales vigentes en Colombia.

2. ALCANCE:

La presente guía es aplicable para todos los productos biológicos y biotecnológicos que tengan registro sanitario como medicamentos avalados por Invima y está dirigida a los usuarios y evaluadores de las modificaciones que apliquen.

3. DEFINICIONES

Aplican las definiciones del documento Guía para la Solicitud de Concesión o Renovación de Registro Sanitario para Vacunas [ASS-RSA-GU047](#).

4. RESPONSABILIDADES

El usuario será el responsable de adjuntar la documentación que se solicita en la presente guía y el grupo de Registros Sanitarios, el Grupo de Apoyo a Comisión Revisora y la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos serán los responsables de evaluar la documentación y realizar los requerimientos que consideren pertinentes, para efectuar la aprobación de los cambios.

5. DOCUMENTOS DE REFERENCIA

COLOMBIA. PRESIDENCIA DE LA REPUBLICA. Decreto 677 de 1995. [En Línea]. Disponible en: https://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamentos/decretos/decreto_677_1995.pdf Recuperado: 06 de junio de 2014.

Farmacopea USP vigente

Farmacopea Europea vigente

Farmacopea Británica vigente

6. CONTENIDO

Este modelo de modificaciones obedece a un sistema por niveles, el cual consta de tres categorías en el cual los cambios están clasificados así:

PRIMER NIVEL: Son aquellos cambios menores o de tipo legal o relacionados con el etiquetado que se refieren a cambios que no afectan la calidad, seguridad y eficacia del producto los cuales serán analizados y aprobados por el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

SEGUNDO NIVEL: Se refiere a cambios que afectan la calidad del producto, los cuales serán analizados y aprobados por el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

TERCER NIVEL: Hace referencia a los cambios mayores que pueden afectar la calidad y/o seguridad y eficacia del producto, los cuales serán analizados en primer lugar por el Grupo de Registros Sanitarios y/o el Grupo de Apoyo de la SEMPB de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, serán enviados a revisión por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos (SEMPB) y una vez la Sala emita un concepto, cualquiera de los dos grupos evaluadores iniciales realizará el acto administrativo.

El interesado debe justificar los cambios solicitados y demostrar que no afectan las características finales del producto, con la información pertinente para evaluar la calidad, seguridad y eficacia cuando corresponda. Si por alguna razón no es posible cumplir con todos los requisitos, se debe sustentar de una manera técnica-científica la ausencia de ellos al momento del sometimiento.

Los documentos legales, provenientes de otros países, deben venir debidamente apostillados o legalizados y consularizados, y traducidos al idioma español tal como lo indica la normatividad.

En todos los casos de segundo y tercer nivel, la solicitud debe acompañarse de un resumen realizado por el experto encargado del producto en la planta de fabricación, el cual debe ser traducido al idioma español en caso de ser necesario, con el fin de garantizar que el evaluador pueda entender el trámite y los aspectos generales que se pretende modificar.

Para los casos clasificados de tercer nivel, con tarifa 4001-30, tendrán el estudio de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, por tanto el formulario que deberá diligenciar será el [ASS-RSA-FM062](#) tal como se solicita normalmente con dos copias en CD y una en físico, adicionalmente, se empleará el Formato Solicitud de Modificaciones al Registro Sanitario de Productos Biológicos [ASS-RSA-FM075](#) como soporte para la presentación de la documentación.

Para el caso de las modificaciones clasificadas como tercer nivel, con tarifa 4001-28, únicamente será necesario diligenciar el [ASS-RSA-FM062](#).

Para el caso de las modificaciones clasificadas como primer nivel y segundo nivel, se diligenciará únicamente el [ASS-RSA-FM075](#)

El recibo de consignación (o el certificado de pago en línea) debe acompañar el trámite y será tomado como el folio 1.

En todos los casos, si el trámite es realizado por un apoderado, deberá incluir el poder que lo faculte para realizar modificaciones al registro sanitario.

a. Cambios de tipo legal

Los cambios de tipo legal se clasifican como cambios de **primer nivel** y les aplica la tarifa correspondiente a 4001-7. Para efectos de la documentación que se debe adjuntar se clasificaron en cuatro grupos que se describen a continuación:

i. Cambios de marca o nombre del producto

- I. Autorización del titular del producto para la comercialización del producto con la nueva marca.
- II. Aprobación de la nueva marca por la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC). Si la nueva marca aparece aprobada en la página de la SIIC, no es necesario allegar el soporte.
- III. Artes de material de empaque y envase conforme al Decreto 677 de 1995, artículo 72 y 74 y las normas que lo complementen.
- IV. Inserto y/o información para prescribir (de acuerdo a lo que se tenga aprobado) conforme a lo indicado por legislación vigente.
- V. El cambio debe ser justificado, de acuerdo con el artículo 78 del decreto 677 de 1995. Se prohíbe el cambio de genérico a marca.

ii. Cambios de titular

- I. Documento en que conste la cesión de titularidad.
- II. Autorización del uso de marca (cuando el producto sea comercializado con marca).
- III. Poder con funciones (cuando el titular se encuentra en el exterior o desea utilizar un apoderado para adelantar trámites ante INVIMA).
- IV. Documento que indique la relación entre el (los) fabricante(s) y/o acondicionador(es) y/o importadores. En el caso de ser una empresa nacional, este documento corresponde al contrato.

iii. Cambios de razón social

- I. Documento que demuestre el cambio de razón social. Si es una empresa nacional, el cambio deberá estar registrado en la Certificado de Existencia y Representación Legal y deberá figurar en línea, de lo contrario deberá adjuntarlo en físico. Si es importado, deberá allegar documento expedido por una autoridad pública donde conste dicho cambio.
- II. Artes de material de empaque y envase conforme al Decreto 677 de 1995, artículo 72 y 74 y las normas que lo complementen. (En caso de ser necesario: por ejemplo fabricantes, acondicionadores).
- III. Inserto y/o información para prescribir (de acuerdo a lo que se tenga aprobado) conforme a la legislación vigente (en caso de ser necesario: por ejemplo, cuando dentro de tal información se indique el fabricante o los acondicionadores).

iv. Exclusión de fabricantes, acondicionadores y/o importadores

- I. Declaración del titular con respecto a los sitios de manufactura actuales.
- II. Informe de análisis de impacto para el suministro y distribución en el producto terminado: este documento corresponde a una declaración del titular, en donde se analice claramente por qué se excluirán los fabricantes, acondicionadores y/o importadores y cómo se afectará el suministro, a fin de evitar problemas de desabastecimiento de los productos.
- III. Deberá justificarse la exclusión del fabricante, acondicionador y/o importador.

v. Exclusión de presentaciones comerciales

- I. Deberá justificarse la exclusión de la presentación comercial, dentro del formulario.

b. Actualización de la metodología analítica de: ingrediente farmacéutico activo, producto a granel, producto terminado, adyuvantes, estabilizadores, excipientes, solventes, productos de degradación y método cuantificación de la actividad biológica

Todas las actualizaciones de las metodologías analíticas se consideran como cambios que pueden afectar la calidad del producto y les aplica la tarifa 4001-5.

i. Adaptación de las Especificaciones y métodos analíticos conforme a las farmacopeas.

La reducción del rango de especificación, actualización, inclusión, sustitución o exclusión del método analítico de ingrediente farmacéutico activo, producto a granel, producto terminado, adyuvantes, estabilizadores, excipientes, solventes, productos de degradación y método cuantificación de la actividad biológica con el fin de cumplir con los nuevos lineamientos de las farmacopeas oficiales en Colombia, posterior a la obtención del registro Sanitario se clasifican como cambios de **primer nivel**.

Para esta modificación se deberá presentar:

- I. Carta de solicitud.
- II. Certificado de análisis de control de calidad del producto terminado.
- III. Informe comparativo donde se realice la descripción de la nueva especificación o método analítico y la del previamente aprobado.
- IV. Especificación / método analítico actualizado
- V. Validación de la metodología analítica (adecuabilidad del sistema)
- VI. Bibliografía de referencia.

ii. Actualización de las especificaciones y el método de análisis que no están contenidas en las farmacopeas Oficiales

Los cambios, inclusiones, exclusiones de ensayo, el método de análisis o especificaciones de ingrediente farmacéutico activo, producto a granel, producto terminado, adyuvantes, estabilizadores, excipientes, solventes, productos de degradación y método cuantificación de la actividad biológica que no están contenidos en los compendios oficiales en Colombia, además de otras situaciones como los métodos de evaluación de la actividad biológica, se clasifican como cambios de **segundo nivel**.

Cuando se considere pertinente, el grupo de Registros Sanitarios enviará internamente la documentación para que sea evaluada por la Oficina de Laboratorios y Control de Calidad.

Para este tipo de modificaciones se deben adjuntar los siguientes documentos:

- I. Carta de solicitud detallando el cambio o actualización.
- II. Justificación del cambio.
- III. Informe comparativo donde se realice la descripción de la nueva especificación o método analítico y la del previamente aprobado.
- IV. Especificación / método analítico actualizado.
- V. Certificado de análisis del producto terminado.
- VI. Informe de validación completa de la metodología analítica.
- VII. Bibliografía de referencia.

c. Cambios de excipientes y materiales de partida

Por la naturaleza del producto, todos los cambios que se realicen en los excipientes y/o los materiales de partida para la fabricación del producto, pueden afectar la calidad, seguridad y eficacia de los productos terminados, por lo tanto son clasificados como cambios de **tercer nivel**.

Nota: Este procedimiento no aplica para el cambio de cepas de vacunas estacionales, para los cuales se deberá seguir la Guía para solicitud de Modificaciones de cambio de Cepa para Vacunas Estacionales [ASS-RSA-GU048](#). La tarifa que le aplica a este tipo de modificaciones es la 4001-30.

Para la solicitud de este tipo de modificaciones, se deben adjuntar los siguientes documentos:

- I. Informe del nuevo excipiente en caso de inclusión o sustitución, el cual debe incluir como mínimo:
 - a. Descripción de propiedades fisicoquímicas, microbiológicas y otros controles de calidad.
 - b. Especificaciones de excipientes.
 - c. Descripción de las posibles interacciones químicas de excipientes con el ingrediente activo y el material de envase.
 - d. Estudio que demuestre la eficacia del preservante, en casos en los cuales el excipiente incluido tenga función preservante.

- II. Informe de estudios de estabilidad del principio activo cuando los cambios sean realizados en la obtención del mismo.
- III. Informe de estudios de estabilidad naturales del producto terminado, realizados con el cambio solicitado, de acuerdo con la legislación vigente, siguiendo las guías de ICH Q5A.
- IV. Informe de estudios de estabilidad del solvente, de acuerdo con la legislación vigente, siguiendo las guías ICH Q1A (R2), cuando el producto incluya el solvente.
- V. Informe de estudios de estabilidad del producto reconstituido, conforme con la legislación vigente, siguiendo las guías de ICH Q5A.
- VI. Informe de análisis de riesgo, determinado el impacto de los cambios propuestos en la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado.
- VII. Validación de los cambios realizados para asegurar que no se ve afectada la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado.
- VIII. Certificado de venta libre o certificado de producto farmacéutico, de acuerdo con la legislación vigente.
- IX. Aprobación del cambio por la autoridad de regulatoria del país de origen.
- X. Informe de análisis conformacionales en donde indique que el cambio no afecta de una forma significativa la calidad, seguridad y eficacia del producto.
- XI. Para el caso de vacunas, pruebas de antigenicidad y reactogenicidad.
- XII. Informe de estudios no clínicos y/o clínicos realizados con el cambio en mención pertinente para garantizar la no variabilidad en las características biológicas del producto.

d. Inclusión o cambios en el sitio de fabricación, envase, acondicionamiento, de fabricantes, acondicionadores

Las tarifas de este tipo de modificación pueden variar de acuerdo a su nivel, el cual se describe en cada grupo. Para efectos de la documentación que se debe adjuntar, se clasificaron en cuatro grupos que se describen a continuación:

i. Inclusión de fabricante o cambios en el sitio de fabricación de IFA, granel o Producto Terminado

La inclusión de fabricante o cambios en el sitio de fabricación para un producto registrado, siempre es clasificada como un cambio de **tercer nivel**, con tarifa 4001-30.

En este tipo de modificaciones aplica si cumple los siguientes criterios.

- a. Hay transferencia tecnológica o cuando la nueva planta es la misma compañía
- b. El banco maestro de células no es alterado

Notas:

1. En tales casos, el proceso de producción debe permanecer sin cambios con respecto a los aspectos críticos que pueden comprometer la calidad del producto, parámetros de seguridad y eficacia.
2. Siempre que sea necesario, puede ser llevado a cabo una auditoría durante el proceso de registro de la modificación para verificar el cambio solicitado.

Para este tipo de modificaciones se deben adjuntar los siguientes documentos:

- I. Declaración del titular actualizando el laboratorio fabricante y/o las áreas que se modificaron.
- II. Copia del certificado de BPM de la empresa que es objeto de la modificación, donde especifique la capacidad para la fabricación de productos biológicos, de acuerdo con su forma farmacéutica, tipo de producto y necesidad de conservación de la cadena de frío.
- III. Certificado de venta libre o Certificado de Producto Farmacéutico.
- IV. Aprobación del cambio por la autoridad de regulatoria del país de origen.

- V. Informe comparativo que compruebe el mantenimiento de las características de físico-químicas y biológicas del ingrediente activo y los parámetros de seguridad y eficacia, cuando se trate de cambios del IFA o del granel.
- VI. Informe de estudios de estabilidad naturales del producto terminado, realizados con el cambio solicitado, de acuerdo con la legislación vigente, siguiendo las guías de ICH Q5A.
- VII. Informe de estudios de estabilidad del producto reconstituido, conforme con la legislación vigente, siguiendo las guías de ICH Q5A.
- VIII. Informe de estudios de estabilidad del solvente, de acuerdo con la legislación vigente, siguiendo las guías ICH Q1A (R2), cuando el producto incluya el solvente.
- IX. Descripción del sistema de numeración de lote
- X. Informe de validación del procedimiento de transporte (IFA, granel, PT)
- XI. Validación del proceso de fabricación.
- XII. Informe comparativo del proceso de producción, controles en proceso, escala de producción, equipos, instalaciones, entre otros, del nuevo fabricante o en el caso de cambios en las instalaciones, demostrar que parámetros críticos del proceso permanecen sin cambio.
- XIII. Informe de análisis de impacto para el suministro y distribución en el producto terminado.
- XIV. Certificado de liberación de los lotes del principio activo.
- XV. Informe con caracterización del nuevo banco celular de trabajo que incluya los aspectos de identidad, pureza, estabilidad y calificación para el propósito propuesto, cuando se trate de modificaciones de banco celular de trabajo.
- XVI. Reporte de estudios de estabilidad del ingrediente activo y del producto terminado generados a partir del nuevo banco celular de trabajo.
- XVII. Certificado de análisis del control de calidad del producto terminado del lote producido con el nuevo banco de trabajo o en las nuevas condiciones.
- XVIII. Informe de análisis de riesgo, determinado el impacto de los cambios propuestos en la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado.
- XIX. Certificado de liberación del lote con la modificación realizada, emitido por la Agencia Nacional Regulatoria del país fabricante o la Agencia Regional encargada de la liberación, para productos que lo requieren (vacunas y hemoderivados).

ii. Inclusión del envasador o cambios en el sitio de envase de los mismos

La inclusión de fabricante o cambios en el sitio de fabricación para un producto registrado es clasificada como cambio de **tercer nivel**, con la tarifa 4001-30.

Nota: Siempre que sea necesario, puede ser llevada a cabo una auditoría durante el proceso de registro de la modificación para verificar el cambio solicitado.

Para este tipo de modificaciones se deben adjuntar los siguientes documentos:

- I. Copia del certificado de BPM donde especifique la capacidad para el envase de productos biológicos, de acuerdo con su forma farmacéutica, tipo de producto y necesidad de conservación de la cadena de frío.
- II. Certificado de venta libre de acuerdo con la legislación vigente.
- III. Aprobación del cambio por la autoridad de regulatoria del país de origen.
- IV. Informe de estudios de estabilidad naturales del producto terminado, realizados con el cambio solicitado, de acuerdo con la legislación vigente, siguiendo las guías de ICH Q5A.
- V. Informe de estudios de estabilidad del producto reconstituido, conforme con la legislación vigente, siguiendo los lineamientos establecidos en las guías de ICH Q5A.
- VI. Informe de estudios de estabilidad del solvente, de acuerdo con la legislación vigente, siguiendo las guías ICH Q1A (R2), cuando el producto incluya el solvente.
- VII. Informe comparativo del proceso de producción, controles en proceso, escala de producción, equipos, instalaciones, entre otros, del nuevo fabricante o en el caso de cambios en las instalaciones, mostrar que parámetros críticos del proceso permanecen sin cambio.

- VIII. Descripción del sistema de numeración de lote.
- IX. Certificado de análisis de control de calidad del producto terminado.
- X. Informe de validación del procedimiento de transporte del principio activo.
- XI. Informe de análisis de impacto para el suministro y distribución en el producto terminado.
- XX. Certificado de liberación del lote de los IFA otorgado por una Agencia Nacional Regulatoria de los países de referencia o con quienes se tenga acuerdos de mutuo reconocimiento.
- XII. Informe de análisis de riesgo determinando el impacto de los cambios propuestos en la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado.

iii. Inclusión de acondicionador o cambios en el sitio de acondicionamiento secundario

La inclusión de acondicionador o cambios en el sitio de acondicionamiento secundario para un producto registrado es clasificada como cambio de **primer nivel**, con la tarifa 4001-5

Para este tipo de modificaciones se debe adjuntar los siguientes documentos:

- I. Documento que indique la relación entre el (los) fabricante(s) y/o acondicionador(es) y/o importador(es). En el caso de ser una empresa nacional, este documento corresponde al contrato.
- II. Copia del certificado de BPM donde especifique la capacidad para el acondicionamiento de productos biológicos, de acuerdo con su forma farmacéutica, tipo de producto y necesidad de conservación de la cadena de frío, cumpliendo los requisitos del Decreto 162 de 2004, y la normatividad vigente.
- III. Descripción del sistema de numeración de lote.
- IV. Informe de validación del procedimiento de transporte.

iv. Inclusión de fabricante de solvente o cambios en el sitio de fabricación del solvente

La inclusión de acondicionador o cambios en el sitio de acondicionamiento secundario para un producto registrado es clasificada como cambio de **segundo nivel**, con la tarifa 4001-5

Para este tipo de modificaciones se debe adjuntar los siguientes documentos:

- I. Copia del certificado de BPM donde especifique la capacidad para la fabricación del producto, de acuerdo con su forma farmacéutica, tipo de producto y necesidad de conservación de la cadena de frío.
- II. Certificado de venta libre de acuerdo con la legislación vigente.
- III. Informe descriptivo de la composición del solvente.
- IV. Descripción del proceso de fabricación del solvente y los controles de calidad.
- V. Especificaciones del material de envase del diluyente.
- VI. Informe de estudios de estabilidad acelerados y a largo plazo del solvente, de acuerdo con la legislación vigente.
- VII. Informe de estudios de estabilidad del producto reconstituido, conforme con la legislación vigente, siguiendo las guías de ICH Q5A.

e. Cambio de proceso

Los cambios en el proceso pueden presentar un impacto en la calidad, eficacia y seguridad del producto, por lo tanto, son clasificados como cambios de **tercer nivel**, con una tarifa 4001-30. Para efectos de la documentación que se debe adjuntar se clasificaron en dos grupos que se describen a continuación:

i. Cambio de tamaño de lote / proceso de fabricación

Para este cambio debe anexar los siguientes documentos:

- I. Certificado de liberación de lote del banco de trabajo de la Agencia Nacional Reguladora de los países de referencia o con quienes se tenga convenio de mutuo reconocimiento, para productos que lo requieren (vacunas y hemoderivados), cuando se trate de modificación del banco de trabajo.
- II. Aprobación del cambio por la autoridad de regulatoria del país de origen.
- III. Informe comparativo que compruebe el mantenimiento de las características físico-químicas y biológicas del ingrediente activo y los parámetros de seguridad y eficacia.
- IV. Informe comparativo del proceso de producción, controles en proceso, escala de producción, equipos, instalaciones, entre otros, del nuevo fabricante o en el caso de cambios en las instalaciones mostrar que parámetros críticos del proceso permanecen sin cambio.
- V. Validación del cambio de proceso que se pretende modificar.
- VI. Certificado de análisis de control de calidad del producto terminado.
- VII. Informe del estudio de estabilidad del principio activo cuando el cambio se realice en la producción del mismo.
- VIII. Informe de estudios de estabilidad del producto reconstituido, conforme con la legislación vigente, siguiendo las guías de ICH Q5A.
- IX. Informe de estudio de estabilidad del producto, de acuerdo con la legislación vigente.
- X. Informe de análisis de riesgos, que incluya la determinación del impacto del cambio en la calidad, seguridad y la eficacia del producto.
- XI. Informe de estudios no clínicos y/o clínicos realizados con el cambio en mención, pertinentes para garantizar la no variabilidad en las características biológicas del producto

ii. Establecimiento de un nuevo banco celular de trabajo

Notas:

1. El banco celular de trabajo debe ser establecido de acuerdo con las BPM vigentes según OMS.
2. Un nuevo banco maestro de células, establecido de células madre expuesto a nuevos pasos de clonación o modificación genética, que configura la generación de otro ingrediente biológico activo, requiere un nuevo registro.

Para este tipo de modificaciones se deben adjuntar los siguientes documentos:

- I. Certificado de liberación de lote del banco maestro de Agencia Nacional Reguladora de los países de referencia o con quienes se tenga convenio de mutuo reconocimiento, para productos que lo requieren (vacunas y hemoderivados).
- II. Aprobación del cambio por la autoridad de regulatoria del país de origen.
- III. Informe comparativo que compruebe el mantenimiento de las características físicoquímicas y biológicas del ingrediente activo y los parámetros de seguridad y eficacia.
- IV. Declaración con identificación del nuevo banco celular maestro
- V. Informe comparativo que compruebe el mantenimiento de las características físicoquímicas y biológicas del ingrediente activo y los parámetros de seguridad y eficacia.
- VI. Informe de estudios no clínicos y/o clínicos realizados con el cambio en mención, pertinentes para garantizar la no variabilidad en las características biológicas del producto.
- VII. Informe de estudios de estabilidad del ingrediente activo fabricado con los cambios propuestos.
- VIII. Informe de estudios de estabilidad naturales del producto terminado, realizados con el cambio solicitado, de acuerdo con la legislación vigente, siguiendo las guías de ICH Q5A.

f. Cambio de tiempo de vida útil y Condiciones de almacenamiento

Los cambios del tiempo de vida útil y condiciones y condiciones de almacenamiento serán radicados con la tarifa 4001-5. Para efectos de la documentación que se debe adjuntar se clasificaron en tres grupos que se describen a continuación:

i. Reducción del tiempo de vida útil principio activo, a granel o Producto terminado

La reducción del periodo de vida útil del ingrediente activo, producto a granel y el producto acabado se clasifican como cambios de **primer nivel**.

Las solicitudes de reducción el plazo de vida útil del ingrediente activo, producto a granel y producto terminado deben estar acompañados por:

- I. Informe de estudios de estabilidad del producto reconstituido, conforme con la legislación vigente, siguiendo las guías de ICH Q5A.
- II. Informe de estudios de estabilidad naturales del producto terminado, realizados con el cambio solicitado, de acuerdo con la legislación vigente, siguiendo las guías de ICH Q5A.

ii. Aumento del tiempo de vida útil del principio activo, a granel del producto y del producto terminado

El aumento del tiempo de vida útil del ingrediente activo, producto a granel y el producto acabado se clasifican como cambios de **segundo nivel**

Las solicitudes para ampliar el tiempo de vida útil del ingrediente activo, producto a granel y producto terminado deben estar acompañados por:

- I. Informe de estudios de estabilidad del producto reconstituido, conforme con la legislación vigente, siguiendo las guías de ICH Q5A.
- II. Informe de estudios de estabilidad naturales del producto terminado, realizados con el cambio solicitado, de acuerdo con la legislación vigente, siguiendo las guías de ICH Q5A.

iii. Cambio en las condiciones de almacenamiento

Las modificaciones, inclusiones o exclusiones en las condiciones de almacenamiento y aumento o reducción de la temperatura de conservación de los productos son clasificadas como cambios de **segundo nivel**.

Las solicitudes de cambio, la inclusión o exclusión de cuidados conservación y aumento o reducción de la temperatura de conservación de los productos deben incluir:

- I. Informe de estudios de estabilidad del producto reconstituido, conforme con la legislación vigente, siguiendo las guías de ICH Q5A.
- II. Informe de estudios de estabilidad naturales del producto terminado, realizados con el cambio solicitado, de acuerdo con la legislación vigente, siguiendo las guías de ICH Q5A.
- III. Artes de material de empaque y envase conforme al Decreto 677 de 1995, artículo 72 y 74 y las normas que lo complementen.
- IV. Inserto y/o información para prescribir (de acuerdo a lo que se tenga aprobado) conforme a lo indicado por legislación vigente.

g. Cambios en la información farmacológica

Los cambios en la información farmacológica tienen diferentes tarifas, de acuerdo con el nivel de complejidad del trámite. Para efectos de la documentación que se debe adjuntar se clasificaron en los grupos que se describen a continuación:

i. Inclusión o cambio de vía de administración

Las inclusiones o cambios en la vía de administración para la misma concentración, la indicación terapéutica y la forma de dosificación se clasifican como cambios de **tercer nivel** y la tarifa corresponde a la 4001-28, la cual se radicará directamente a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, con los formularios publicados para ello.

Para este tipo de modificaciones se deben adjuntar los siguientes documentos:

- I. Informe de pruebas clínicas para la ruta nueva administración
- II. Artes de material de empaque y envase conforme al Decreto 677 de 1995, artículo 72 y 74 y las normas que lo complementen.
- III. Inserto y/o información para prescribir (de acuerdo a lo que se tenga aprobado) conforme a lo indicado por legislación vigente.

ii. Cambio de posología/dosificación y cambio en el grupo etario

Los cambios en la posología para un producto ya registrado para la misma concentración, forma de dosificación y la indicación terapéutica se clasifican como cambios de **tercer nivel**, con la tarifa 4001-28.

Para este tipo de modificaciones se deben adjuntar los siguientes documentos:

- I. Inserto y/o información para prescribir (de acuerdo a lo que se tenga aprobado) conforme a lo indicado por legislación vigente.
- II. Informe de los estudios clínicos realizados con el nuevo esquema terapéutico

iii. Inclusión de nueva indicación terapéutica

La inclusión de nueva indicación terapéutica está clasificado como cambio de **tercer nivel**, con la tarifa 4049-3. Ésta tarifa se puede solicitar para varios expedientes de un mismo principio activo con un solo pago cuando la información farmacológica aplica para todos los expedientes, por lo que es necesario indicar en el momento de la radicación a cuáles expedientes aplica.

Para este tipo de modificaciones se deben adjuntar los siguientes documentos:

- I. Informe de estudios clínicos que avalen la nueva indicación terapéutica
- II. Plan de minimización de riesgos
- III. Inserto y/o información para prescribir (de acuerdo a lo que se tenga aprobado) conforme a lo indicado por legislación vigente.

iv. Contraindicaciones y advertencias, interacciones, reacciones adversas, información de seguridad

La inclusión de nueva indicación terapéutica está clasificado como cambio de **tercer nivel**, con la tarifa 4001-28. Esta tarifa se puede solicitar para varios expedientes de un mismo principio activo con un solo pago cuando la información farmacológica aplica para todos los expedientes, por lo que es necesario indicar en el momento de la radicación a cuáles expedientes aplica.

Nota: En el caso de contraindicaciones y advertencias, deberá radicar por separado la modificación correspondiente a los artes, de acuerdo al numeral 6.9, por cada uno de los expedientes.

Para este tipo de modificaciones se deben adjuntar los siguientes documentos:

- I. Informe de estudios clínicos que avalen la nueva información.

- II. Plan de minimización de riesgos.
- III. Inserto y/o información para prescribir (de acuerdo a lo que se tenga aprobado) conforme a lo indicado por legislación vigente.

v. Exclusión de la indicación terapéutica / contraindicaciones, precauciones y advertencias

La exclusión de la indicación terapéutica del producto se clasifica como cambios de **segundo nivel**, radicado con la tarifa 4001-5, siempre y cuando los cambios en el inserto sean únicamente correspondientes a la eliminación de las indicaciones, precauciones y advertencias.

Si los cambios en el inserto son diferentes a los mencionados, la tarifa será 4001-28 y se clasificará como un cambio de **tercer nivel**.

Para este tipo de modificaciones se deben adjuntar los siguientes documentos:

- I. Justificación para la exclusión
- II. Plan de minimización de riesgos
- III. Artes de material de empaque y envase conforme al Decreto 677 de 1995, artículo 72 y 74 y las normas que lo complementen (en el caso de contraindicaciones).
- IV. Inserto y/o información para prescribir (de acuerdo a lo que se tenga aprobado) conforme a lo indicado por legislación vigente.

h. Cambio de presentaciones comerciales

Los cambios en las presentaciones comerciales tienen diferentes tarifas, de acuerdo con el nivel de complejidad del trámite. Para efectos de la documentación que se debe adjuntar se clasificaron en los grupos que se describen a continuación:

i. Inclusión de nueva presentación comercial

La inclusión de nueva presentación comercial del producto se clasifica como cambio de **segundo nivel**, con la tarifa 4001-5.

Notas:

1. Las situaciones previstas en este artículo se limitan a los cambios en la cantidad o volumen de la unidad farmacéutica registrada únicamente si el producto se clasifica como MULTIDOSIS
2. Aplican también para la inclusión, modificación o eliminación de los dispositivos médicos
3. La nueva presentación debe ser consistente con la posología del producto.
4. La concentración de (los) ingrediente (s) activo (s), forma de dosificación y los materiales de envasado primario y secundario debe permanecer sin cambios.

Para este tipo de modificaciones se deben adjuntar los siguientes documentos:

- I. Certificado de análisis de los dispositivos médicos, si aplica
- II. Informe de estudios de estabilidad del producto reconstituido, conforme con la legislación vigente, siguiendo las guías de ICH Q5A.
- III. Informe de estudios de estabilidad naturales del producto terminado, realizados con el cambio solicitado, de acuerdo con la legislación vigente, siguiendo las guías de ICH Q5A.
- IV. Artes de material de empaque y envase conforme al Decreto 677 de 1995, artículo 72 y 74 y las normas que lo complementen.

- V. Inserto y/o información para prescribir (de acuerdo a lo que se tenga aprobado) conforme a lo indicado por legislación vigente.

ii. Cambios en el MATERIAL de envase y empaque

Los cambios el material de envase se refieren a cambios que pueden afectar la seguridad y eficacia del producto terminado, incluyendo cambios en el material de envase del solvente, si se incluye, y son clasificados como cambios de **tercer nivel** y les corresponde la tarifa 4001-30

Nota: Los casos concebidos en este numeral no contemplan cambios en el volumen del producto o cambios de presentación registrados.

Para este tipo de modificaciones se deben adjuntar los siguientes documentos:

- I. Aprobación del cambio por la autoridad de regulatoria del país de origen.
- II. Informe de estudios de estabilidad del producto reconstituido, conforme con la legislación vigente, siguiendo las guías de ICH Q5A.
- III. Informe de estudios de estabilidad naturales del producto terminado, realizados con el cambio solicitado, de acuerdo con la legislación vigente, siguiendo las guías de ICH Q5A.
- IV. Informe de estudios de estabilidad acelerados y a largo plazo del diluyente, de acuerdo con la legislación vigente. (si aplica)
- V. Especificaciones del material de envase
- VI. Resultados de análisis conformacionales de la molécula
- VII. Informe de estudios no clínicos y/o clínicos realizados con el cambio en mención, pertinentes para garantizar la no variabilidad en las características biológicas del producto.

i. Cambios los ARTES de materiales de empaque y envase

Los cambios en los artes del material de empaque y artes de materiales de empaque y envase son clasificados como cambios de **primer nivel**, y les corresponde la tarifa 4001-19.

Para este tipo de modificaciones se deben adjuntar los siguientes documentos:

- I. Artes de material de empaque y envase conforme al Decreto 677 de 1995, artículo 72 y 74 y las normas que lo complementen.

7. PUNTO DE CONTROL

Resumen de solicitud de modificaciones para productos biológicos

Radicación de la modificación

Asignación a Profesional Técnico o Abogado

Visto bueno del Coordinador del grupo funcional respectivo

8. REGISTRO O DOCUMENTOS ASOCIADOS

Guía de para Solicitud de Concesión o Renovación de Registro Sanitario para Vacunas [ASS-RSA-GU047](#)

Guía para Solicitud de Modificaciones de Cambio de Cepa para Vacunas Estacionales [ASS-RSA-GU048](#)

Formato para presentación y evaluación de modificaciones al registro sanitario para la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos [ASS-RSA-FM062](#)

Formato Solicitud de Modificaciones al Registro Sanitario de Productos Biológicos [ASS-RSA-FM075](#)