



ASS-RSA-GU82-GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS
SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS SÍNTESIS
QUÍMICA, GASES MEDICINALES Y RADIOFARMACOS

Código
Versión
Tipo
Implementación
Alcance
Nivel de
confidencialidad

ASS-RSA-GU82
1
Guía
03/11/2023

1. OBJETIVO:

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

2. ALCANCE:

La presente guía aplica para modificaciones de calidad a los registros sanitarios de los medicamentos de síntesis química, gases medicinales y radiofármacos, de acuerdo con el nivel de riesgo. También se indica la información a presentar y condiciones a cumplir en función del tipo de procedimiento aplicable que deben cumplir los interesados y el Invima, de acuerdo con lo estipulado en el Decreto 334 de 2022 o las normas que lo modifiquen o sustituyan.

3. MARCO LEGAL O NORMATIVO:

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

3.2. Decreto 2510 de 2003: “Por el cual se modifica el artículo 13 del Decreto 677 de 1995 y se dictan otras disposiciones”.

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

3.4. Decreto 335 de 2022: “Por el cual se establece el procedimiento para la obtención de los certificados de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Elaboración, Laboratorio y Manufactura ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA”.

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

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

3.7. Resolución 3619 de 2013: “Por la cual se expide el Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos, se establece la Guía de Evaluación y se dictan otras disposiciones”.

3.8. Resolución 1124 de 2016: “Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen”.

3.9. Resolución 1160 de 2016: “Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura y las Guías de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción de medicamentos, para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura”.



ASS-RSA-GU82-GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS
SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS SÍNTESIS
QUÍMICA, GASES MEDICINALES Y RADIOFARMACOS

Código
Versión
Tipo
Implementación
Alcance
Nivel de
confidencialidad

ASS-RSA-GU82
1
Guía
03/11/2023

4. DEFINICIONES:

Acondicionamiento Secundario: Conjunto de operaciones que permiten la adecuación del producto envasado para poder ser comercializado e incluyen: etiquetado, estuchado, codificado, termosellado de seguridad y colocación de sticker (se excluye cuando se coloca el sticker con el precio y/o código de barras).[1]

Análisis de riesgo: Proceso sistemático de organización de la información para soportar la decisión de tomar un riesgo dentro del proceso de gestión de riesgos. Consisten en la identificación de peligros y la evaluación del riesgo asociado con la exposición a esos peligros.[2]

Biodisponibilidad: La velocidad y extensión a la que el Ingrediente farmacéutico activo o fracción activa se absorbe a partir de una forma de dosificación farmacéutica y se encuentra disponible en la circulación sistémica.[3]

Bioequivalencia: Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si son farmacéuticamente equivalentes o alternativas farmacéuticas (equivalentes farmacéuticos) y sus biodisponibilidades en términos de tasa (Cmax y Tmax) y extensión de la absorción (área bajo la curva AUC), después de la administración de la misma dosis molar en las mismas condiciones, son similares en tal grado que se puede esperar que sus efectos sean esencialmente similares.[3]

Biolote: Es el lote usado para establecer la bioequivalencia o similitud con el producto de referencia, determinada en estudios de bioequivalencia o bioexención, respectivamente. [4]

Cambio significativo: en el contexto de estudios de estabilidad, en general, un “cambio significativo” para un PFT se define como: a) un cambio del contenido inicial de IFA(s) del 5% o más detectado en la valoración o incumplimiento de los criterios de aceptación para la potencia cuando se utilizan procedimientos biológicos o inmunológicos; b) cualquier producto de degradación que exceda su criterio de aceptación; c) incumplimiento de los criterios de aceptación de apariencia, atributos físicos y pruebas de funcionalidad (p.ej., color, separación de fases, redispersabilidad, compactación, dureza, dosis entregada por aplicación). Sin embargo, algunos cambios en los atributos físicos (p.ej., el ablandamiento de supositorios, fusión de las cremas, pérdida parcial de la adhesión para un producto transdérmico) son de esperar bajo condiciones aceleradas. Además, según corresponda a la forma farmacéutica: a) incumplimiento del criterio de aceptación de pH; o b) incumplimiento de los criterios de aceptación para la disolución de 12 unidades de dosificación.[5]

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

Estabilidad: Aptitud de un principio activo, de un medicamento o de un producto en general, de mantener sus propiedades originales dentro de las especificaciones establecidas, en relación a su identidad, pureza y apariencia física. [7]

Estándar primario: Sustancia que ha sido demostrada por un extenso conjunto de pruebas analíticas como material auténtico por tener las más altas cualidades metrológicas y cuyo valor nominal se acepta sin referencia a otros patrones de la misma propiedad o cantidad, dentro de un contexto específico y que debe ser de alta pureza. Este estándar puede ser: (1) obtenido de una fuente oficialmente reconocida (farmacopeas) o in-house, último que incluye el: (2) preparado por síntesis independiente, (3) obtenido de material de producción existente de alta pureza o (4) preparado por purificación adicional de material de producción existente. [8]

Estándar secundario: Es una sustancia cuyas características son asignadas y/o patronadas por comparación con una sustancia química de referencia primaria (estándar primario) y debe mostrar las mismas propiedades o características del estándar primario frente al que se traza, por lo tanto, debe ser utilizado para los mismos propósitos del estándar primario. La extensión de la caracterización y pruebas realizadas a un estándar secundario puede ser menor a las de un estándar primario. Esta definición puede aplicar a las sustancias denominadas “working standards”. [9]

Etiquetado: Proceso de identificación de un producto farmacéutico incluyendo la siguiente información, según corresponda: nombre del producto, ingrediente farmacéutico



ASS-RSA-GU82-GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS
SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS SÍNTESIS
QUÍMICA, GASES MEDICINALES Y RADIOFARMACOS

Código	ASS-RSA-GU82
Versión	1
Tipo	Guía
Implementación	03/11/2023
Alcance	
Nivel de confidencialidad	

activo, tipo y cantidad, número de lote, fecha de expiración, condiciones especiales de almacenamiento o precauciones de manejo, dirección, advertencias y precauciones, nombre y dirección del fabricante y/o acondicionador.[10]

Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA): Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a ser usadas en la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica, y que cuando se utiliza así, se transforma en un ingrediente activo de esa forma de dosificación. Dichas sustancias son destinadas a inducir actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura mitigación, tratamiento o prevención de enfermedad o para afectar la estructura y funcionamiento del cuerpo.[11]

Lote Piloto Industrial: Lote de producto elaborado en escala menor a la industrial, pero procesado bajo las mismas condiciones que el lote industrial.[12]

Lote Estándar o lote industrial o lote comercial: Es un lote de un IFA o de un PFT elaborado en escala de producción industrial, utilizando los equipos y las instalaciones de manufactura que se especificaron en la solicitud.[13]

Medicamento: Es aquél preparado farmacéutico obtenido a partir de Ingredientes activos Farmacéuticos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado.[14]

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

Producto Farmacéutico Terminado (PFT): un producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción incluyendo el envasado en su contenedor final y etiquetado.[15]

Producto Intermedio: Producto parcialmente procesado que debe surtir pasos posteriores antes de convertirse en un granel de producto terminado.[16]

NOTA: Tener en cuenta, en el contexto de la presente guía, lo siguiente:

- Cambio es equivalente a sustitución, variación o modificación.
- Diluyente es equivalente a disolvente o vehículo, que se requiere para la administración de algunos medicamentos.
- Se entiende por IFA conocido, cuando ya se ha registrado y existen en el mercado productos comercializándose y se le reconoce su estabilidad.[17]
- Entiéndase el término proveedor como el fabricante y no como el distribuidor o comercializador.
- Entiéndase etiquetado como el material de empaque secundario que involucra artes, insertos, información para prescribir, cajas plegadizas, etiquetas de seguridad, etc.
- Entiéndase que el semielaborado está comprendido en el producto Intermedio

5. INTRODUCCIÓN

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



ASS-RSA-GU82-GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS
SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS SÍNTESIS
QUÍMICA, GASES MEDICINALES Y RADIOFARMACOS

Código
Versión
Tipo
Implementación
Alcance
Nivel de
confidencialidad

ASS-RSA-GU82
1
Guía
03/11/2023

Esta guía se estructura tomando como referencia el Decreto 334 del 8 de marzo del 2022 del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, el Anexo 3 del Informe 47 de la Organización Mundial de la Salud, OMS, del año 2013, la guía para la industria de la Food and Drug Administration, FDA, directrices 2804 de 2013 de la comisión europea, guía de Post-notice of compliance Changes: Quality document de la agencia Health Canadá, sobre los aspectos a tener en cuenta para cambios post-aprobación en medicamentos, y las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia.

En algunos casos los medicamentos, luego de la aprobación de su registro sanitario, pueden tener cambios o variaciones por un sin número de causas, entre las cuales se encuentran el cambio de la capacidad de equipos de fabricación y eficiencia en la producción, mejoras en los procesos de manufactura, mantenimiento de la consistencia del producto, ajuste de especificaciones o metodologías analíticas, optimización en el suministro de materias primas y materiales, minimización de errores en uso, entre otros. Todos ellos son resultado de los programas permanentes de monitoreo a la calidad y la mejora continua, acciones correctivas/preventivas, estrategias comerciales, cumplimiento de estándares normativos o legales, y armonización a directrices regionales y/o globales.

Según la complejidad de los cambios que se presenten en los medicamentos de síntesis química, gases medicinales y radiofármacos, podrían tener un mayor o menor impacto en la calidad, seguridad o eficacia del producto y en motivo a ello las variaciones que surtan deben ser reguladas por el ente de control, para el caso de modificaciones específicas de radiofármacos seguirán lo establecido en el Anexo Técnico de la presente guía. El propósito de esta guía es que la información de estos productos se actualice de forma eficaz y oportuna, para que la autoridad sanitaria conozca y, dado el caso, avale los cambios, permitiéndole verificar si el producto mantiene su perfil de calidad, posterior a los cambios que se presenten durante su ciclo de vida.

Esta guía fue elaborada con el fin de describir los tipos de modificaciones, clasificar el nivel de riesgo y estandarizar los documentos soporte, necesarios para realizar cualquier modificación o cambio en los registros sanitarios de medicamentos de síntesis química y gases medicinales. No obstante, no pretende ser exhaustiva en casos y ejemplos, y en caso de que se presenten cambios no contemplados en este documento se debe seguir lo expuesto en la numeral 7.5. de la presente guía.

6. CLASIFICACION Y PROCEDIMIENTO PARA EVALUACIÓN DE LAS MODIFICACIONES

Las modificaciones al registro sanitario de medicamentos de síntesis química, gases medicinales y radiofármacos, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 5 del Decreto 334 de 2022, se clasifican en:

- Modificaciones administrativo-legales
- Modificaciones de calidad
- Modificaciones de seguridad y eficacia

Cada una de las cuales se desglosa en detalle en su guía respectiva, donde se desarrollan subdivisiones, información a presentar y clasificación por riesgo, entre otros.

Las modificaciones de calidad contemplan cambios en la información del expediente de un medicamento, relacionados, pero no limitados, al proceso de fabricación, la composición del producto, las pruebas de control de calidad, roles de manufactura, estudios de estabilidad, validaciones de métodos, materias primas e insumos, entre otros aspectos, que se consideran aspectos con impacto directo en la calidad del IFA o del PFT.

Las modificaciones de calidad a su vez se clasifican según su riesgo en:

- Sin Impacto
- Modificaciones Menores por notificación de novedad
- Modificaciones Menores automáticas
- Modificaciones Moderadas
- Modificaciones Mayores



ASS-RSA-GU82-GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS
SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS SÍNTESIS
QUÍMICA, GASES MEDICINALES Y RADIOFARMACOS

Código
Versión
Tipo
Implementación
Alcance
Nivel de
confidencialidad

ASS-RSA-GU82
1
Guía
03/11/2023

En el Anexo No. 3 de esta guía se puede consultar los diagramas de flujo para cada tipo de modificación de Calidad.

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

7. PRINCIPIOS GENERALES

7.1. Esta guía describe las modificaciones a Registros sanitarios de medicamentos de síntesis química, gases medicinales y radiofármacos, asociadas a calidad presentadas ante el instituto. Así como también su clasificación por nivel de riesgo y los documentos soporte necesarios. No contempla modificaciones asociadas a seguridad y eficacia ni modificaciones de aspectos legales.

7.2. Esta guía precisa la información documental necesaria para realizar las modificaciones más adelante descritas. Sin embargo, el INVIMA en casos particulares una vez revisada la respectiva modificación podrá solicitar aclarar o completar la información que la guía menciona como necesaria para el trámite, con el fin de suplir faltantes y/o solventar inquietudes generadas durante el estudio de acuerdo con lo establecido en la regulación nacional vigente.

7.3. Para casos particulares, donde por las características inherentes al producto no aplique algún requisito de información, el interesado deberá sustentar o justificar con soportes técnicos la razón por la cual no lo allega. En caso de que falte información sin justificación, se adelantará el respectivo requerimiento.

7.4. La clasificación por niveles de las modificaciones se realizó con base a un análisis de riesgo que tomó en consideración el impacto, complejidad y severidad de la variación o modificación.

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

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

Se aclara que el mecanismo antes mencionado no es para consulta de temas generales, sino para casos excepcionales de clasificación de modificaciones no incluida en la presente guía y el anexo técnico de radiofármacos.

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

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

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

Las agrupaciones antes mencionadas, seguirán el procedimiento definido en los Decretos 334 de 2022 y 1474 de 2023 o sus modificaciones, para su presentación y trámite ante el Invima.

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

- a.) La modificación “*Adición o sustitución de fabricante del Producto Terminado*” (clasificada con nivel de riesgo Mayor) con la modificación “*Actualización de especificaciones no farmacopéicas del producto terminado*” (clasificada con nivel de riesgo moderado), pueden ser agrupadas por cuanto guardan relación entre ellas y su clasificación de riesgo sería Mayor, que obedece al nivel superior entre las dos.
- b.) La modificación “*Cambio de nombre del producto de una marca registrada a nombre genérico*” (clasificada con nivel de riesgo menor-modificación automática) con la modificación “*Cambios en el diseño que no modifiquen el contenido de los textos*”, pueden ser agrupadas por cuanto corresponde a modificación con la misma clasificación de riesgo bajo el mismo proceso administrativo (modificación automática).
- c.) La modificación “*Cambios en los excipientes o composición del producto Terminado*” (clasificada como nivel de riesgo Mayor) con la modificación “*Adición o cambio de presentaciones comerciales o muestra médica que no requieran estudios de estabilidad*” (clasificado con nivel de riesgo menor-modificación automática), no se pueden agrupar debido a que las modificaciones de riesgo mayor solo pueden agruparse con modificaciones de riesgo moderado o Mayor siempre y cuando sean derivadas del mismo cambio. No puede agruparse modificaciones de clasificación menor con modificación de clasificación de riesgo moderado o Mayor.
- d.) La modificación “*Cambio de un estándar in-house a uno farmacopéico*” (clasificada con nivel de riesgo menor-notificación de novedad) con la modificación “*Cambio de nombre del producto de una marca registrada a nombre genérico*” (clasificada con nivel de riesgo menor-modificación automática), no se pueden agrupar por cuanto corresponde a modificaciones con procesos administrativos diferentes.
- e.) La modificación “*Cambio en la vida útil del producto*” con la modificación “*Cambios en información farmacológica*”, no se pueden agrupar porque corresponden a modificaciones de tipo, clasificación, tarifas y tiempos de evaluación distintas.

7.7. De acuerdo con las características del producto y/o la forma farmacéutica, el interesado deberá revisar, previo al sometimiento de la modificación, si requiere presentar estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de acuerdo con el Anexo técnico 2 (con sus actualizaciones) de la Resolución 1124 de 2016 o la norma que la modifique o sustituya.

7.8. Durante la vigencia del registro sanitario los fabricantes, acondicionadores y todos los establecimientos objeto de vigilancia sanitaria que tengan relación con el producto y los procesos vigilados por el Invima, deben mantener las certificaciones de buenas prácticas vigentes y actualizadas. Lo anterior se alinearé a lo previsto en los Decretos 334 y 335 de 2022 y sus modificaciones. Las actualizaciones de certificaciones de Buenas Prácticas de Manufactura se podrán someter dentro de cualquier trámite o reporte relacionado con Registro Sanitario ante la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

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

Para modificaciones clasificadas como sin impacto en la calidad y de riesgo menor, el Invima, en el marco de control posterior basado en un enfoque y análisis de riesgo, podrá tomar las acciones y/o medidas de seguridad respectivas, si determina con base en evidencia recopilada que se está comprometiendo la calidad, seguridad y eficacia del medicamento.



ASS-RSA-GU82-GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS
SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS SÍNTESIS
QUÍMICA, GASES MEDICINALES Y RADIOFARMACOS

Código
Versión
Tipo
Implementación
Alcance
Nivel de
confidencialidad

ASS-RSA-GU82
1
Guía
03/11/2023

7.10. Durante la vigencia del registro sanitario del producto, el Invima tiene la facultad de adelantar acciones de IVC encaminadas a la protección de la salud pública en el marco de su misionalidad y con el fin de verificar aspectos relacionados con el contenido de la presente guía.

7.11. Aquellas solicitudes de modificación cuya complejidad impactan sustancialmente las características del producto previamente aprobadas por Invima y conlleven a considerar el producto como un medicamento nuevo o un producto de otra categoría sanitaria (Dispositivo médico, fitoterapéutico, homeopático, suplemento dietario, alimento, cosmético), deberán ser sometidas bajo una solicitud de registro sanitario nuevo y no como una modificación al registro sanitario vigente. Para estos casos verifique el Anexo No. 2, parte integral de esta guía. Tenga en cuenta que, lo anterior, debe alinearse con lo determinado en las guías de revisión de oficio y de agotamiento de producto, material de envase y empaque.

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

7.13. El CVL/ CPP se puede adjuntar como documento para soportar el cumplimiento de las BPM si este es emitido por agencias sanitarias de referencia. Si durante el estudio del trámite este documento llegase a vencer, el interesado podrá allegar un nuevo CVL/ CPP o específicamente un certificado de BPM que se encuentre vigente.

7.14. Si bien en las secciones de documentación soporte se citan numerales por separado, no necesariamente se deben allegar de forma independiente, si un documento permite verificar más de un requerimiento. En este sentido, si la información se puede agrupar o está contenida dentro de un mismo documento, el interesado podrá presentarla de esa manera como soporte de la modificación. En todo caso, el total de los documentos soporte aplicable a la modificación deben dar cumplimiento a los numerales exigidos para el respectivo trámite.

7.15. Cabe recordar que, de encontrarse en el control posterior cambios en la información de calidad del producto(s) que no se ajustan a lo indicado por la presente guía, se evaluará el caso y se tomarán las medidas contempladas en el artículo 9 del Decreto 334 y de la causal de suspensión establecida en el 21.1 del artículo 21 del referido Decreto.

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

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

7.18. No procederá una modificación al registro sanitario cuando su estado sea cancelado, negado, vencido o pérdida de fuerza ejecutoria.

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



ASS-RSA-GU82-GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS
SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS SÍNTESIS
QUÍMICA, GASES MEDICINALES Y RADIOFARMACOS

Código
Versión
Tipo
Implementación
Alcance
Nivel de
confidencialidad

ASS-RSA-GU82
1
Guía
03/11/2023

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

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

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

8.2. Formulario de solicitud del trámite en su versión vigente. El cual podrá consultar en la página web del Invima (www.invima.gov.co), en la sección Medicamentos y productos biológicos >Registros sanitarios de medicamentos de síntesis química o a través de la oficina virtual. Tener en cuenta diligenciar correctamente la descripción del cambio solicitado, tabla comparativa antes/ahora puntualmente para el cambio solicitado, resumen de la justificación y listado de los documentos anexos de soporte relacionados con la modificación planteada, en el campo correspondiente del presente formulario.

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

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

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

8.5. Si alguna de las modificaciones a realizar exige documentos soporte sobre los dispositivos médicos, tenga presente que estos deben figurar en el Certificado respectivos (CVL o CPP) o debe tener Registro Sanitario vigente en Colombia, para lo cual se deberá indicar su número o en su defecto, certificado de no requiere específico para ese dispositivo. Así mismo, debe allegar las especificaciones técnicas de calidad (lo cual puede estar cubierto por los certificados analíticos) y/o descripción del dispositivo y en caso de que aplique, las pruebas de idoneidad o funcionamiento y compatibilidad con el medicamento.

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

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

8.8. Para el caso de medicamentos que en cuya presentación, aparte del producto que se requiere reconstituir y/o diluir, se incluya un diluyente, la vida útil no se otorga de forma independiente para el producto y el diluyente, sino que la vida útil del medicamento en su presentación comercial se otorgará teniendo en cuenta los resultados estudios de estabilidad tanto del producto como del diluyente. Se asignará una sola vida útil que corresponde a la menor entre los componentes que conformen la presentación del medicamento.

8.9. El interesado tiene la responsabilidad de contar con las Buenas Prácticas de Documentación y mantener vigentes los procesos de calificación y validación según corresponda.

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

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

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

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

9. CLASIFICACIÓN DE LAS MODIFICACIONES DE CALIDAD.

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

9.1. Cambios que impactan en el nombre del producto.

Descripción del cambio	Aspectos a tener en cuenta	Documentos soporte	Nivel de Riesgo
1. Cambio de nombre de producto de una marca registrada a nombre genérico.	1 a 5	1, 4	Menor - automática
2. Cambio de nombre de producto de una marca registrada a otra.	1 a 4, 6 a 9	1 a 4	Moderado

Aspectos a tener cuenta

1. Los artes de envase y empaque presentados solamente deben incluir cambio en el nombre del producto, en caso de contar con otras modificaciones en los artes deberá solicitar la modificación correspondiente.
2. El cambio de nombre deberá ajustarse a lo establecido en el Artículo 78 del Decreto 677 de 1995 o la norma que lo modifique o sustituya. Tenga presente que el nombre del producto debe ser genérico o marca, no puede haber combinación entre ellos.
3. No se otorgará registro sanitario a medicamentos de igual composición, pero con diferente nombre, a favor de un mismo titular, de acuerdo con lo establecido en el Parágrafo 1 del Artículo 78 del Decreto 677 de 1995 o la norma que lo modifique o sustituya.
4. Si el registro sanitario se concede con nombre genérico, no se autorizará posteriormente el cambio a nombre de marca, de acuerdo con lo establecido en el Parágrafo 3 del Artículo 78 del Decreto 677 de 1995 o la norma que lo modifique o sustituya.
5. El nombre genérico debe acogerse a la denominación común internacional (DCI) o el nombre de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC).
6. No se autorizarán cambios de nombre de los productos cuando obedezcan solamente a cambios de marca de sus componentes, sin que la composición del producto hubiese variado, o induzcan a creer que se trata de un producto nuevo o diferente, sin que se haya presentado variación fundamental que justifique el cambio, de acuerdo con lo establecido en el Parágrafo 2 del Artículo 78 del Decreto 677 de 1995 o la norma que lo modifique o sustituya.
7. El nombre de un medicamento no debe ser igual a otro medicamento o producto sanitario, no debe ser fonética o visualmente similar o inducir a confusión, se debe generar alguna distinción y evitar crear la percepción que se trata de un producto diferente.

8. La marca nominativa o mixta (imagen, color, forma, tipo de letra) que figura en los artes de material de envase y empaque, deberá estar aprobado o en trámite ante la Superintendencia de Industria y Comercio.
9. No es necesario allegar el certificado marcario cuando este es aprobado en Colombia, pero recuerde que este debe estar vigente o en trámite de solicitud, en clase 5 de la clasificación de Niza y a nombre del titular. En caso de que el titular del producto no sea el titular de la marca deberá allegar la autorización de uso.

Documentos soporte

1. Solicitud de IUM con el nuevo nombre para las presentaciones aprobadas.
2. Justificación del cambio de marca como nombre de acuerdo con lo establecido en el Parágrafo 2, Artículo 78 del Decreto 677 de 1995 o la norma que lo modifique o sustituya.
3. Autorización de uso de la nueva marca cuando el titular de esta sea un tercero, de conformidad con los Artículos 24 y 31 del Decreto 677 de 1995 o la norma que lo modifique o sustituya.
4. Artes de material de envase y empaque/Información para prescribir/Inserto (según aplique), conforme a la normatividad vigente, sin modificar los textos previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando lo relacionado con la modificación solicitada.

9.2. Cambios de modalidad de registro.

Descripción del cambio	Aspectos a tener en cuenta	Documentos soporte	Nivel de Riesgo
1. Cambio de cualquier modalidad a Fabricar y Exportar.	1 a 8, 13, 14	1, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14 a 16, 22, 26	Moderado
2. Cambio de cualquier modalidad a Fabricar y Vender o Importar, Semielaborar y vender.	1, 2, 3, 5 y 7 a 16	2, 3 a 5, 7 a 15, 20, 22, 23, 25 a 30	Mayor
3. Cambio de cualquier modalidad a Importar y Vender o Importar, envasar y vender.	1, 2, 3, 5 y 7 a 16	1, 3, 4 a 8, 10, 12 a 15, 17 a 19, 21 a 30	Mayor

Aspectos a tener en cuenta

1. La modificación en la modalidad del registro sanitario no contempla cambios del Ingrediente Farmacéutico Activo.
2. Para ingredientes farmacéuticos activos de síntesis química que emplean materiales de partida de origen biológico, allegar el certificado de salud animal expedido por veterinarios oficiales o una declaración de salud de animales adecuados para uso humano; adicionalmente, certificados o declaración de haberse llevado a cabo el proceso en mataderos autorizados, si esta información aun no reposa en el expediente.
3. Cuando la modificación del registro sanitario incluye más de un fabricante/envasador del producto terminado, deberá presentar la documentación técnica que aplique para cada uno de los fabricantes/envasadores solicitados.
4. Entre los fabricantes no debe existir diferencias en la fuente de los materiales de partida, excipientes o formulaciones.
5. Cuando la modificación se realice a un medicamento que tenga asociado un dispositivo médico, dicho dispositivo debe estar amparado dentro del registro sanitario.
6. Los documentos soporte relacionados en la presente modificación se rigen bajo lo establecido en el Decreto 2510 de 2003 o la norma que lo modifique o sustituya.
7. Si el medicamento requiere mantenerse bajo cadena de frío, el interesado debe contar con los datos y soportes correspondientes, pues es importante que se evalúe el impacto de las excursiones de temperatura. Tener en cuenta que en el informe del estudio se describan las excursiones que exceden por más de 24 horas las tolerancias definidas y la evaluación de los efectos en el producto.

8. *La vida útil del producto será otorgada en función de los resultados de los estudios de estabilidad que se presenten dentro de la solicitud, en concordancia con la guía para el desarrollo y presentación de estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química establecida por la normatividad sanitaria vigente, las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia y podrán orientarse con guías internacionales de OMS e ICH.*
9. *El interesado está en la obligación de contar con los resultados de estabilidad natural que soporten la vida útil del producto, así como contar con un programa permanente de determinación de estabilidad (estudios On-going) de acuerdo con lo establecido en la normatividad vigente (Decreto 677 de 1995 parágrafo 2 del artículo 22 y Resolución 1160 de 2016 numeral 17.25 o las normas que los modifiquen o sustituyan). En caso de falla o incumplimiento de las especificaciones establecidas para los estudios en curso, deberá reportar de inmediato el análisis y medidas tomadas ante el Instituto (p.ej. retiro de producto, solicitud de modificaciones, etc.) e incluir la información respectiva como parte de la revisión del registro de lote dentro del marco de las BPM.*
10. *Si en los estudios de estabilidad acelerados se evidencian cambios significativos en los parámetros y especificaciones establecidos, la vida útil deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad naturales completos.*
11. *Los informes y protocolos del estudio de estabilidad deberán estar en concordancia con la guía para el desarrollo y presentación de estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química establecida por la normatividad sanitaria vigente, farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia y podrán orientarse con guías internacionales de OMS e ICH.*
12. *El Ingrediente Farmacéutico activo o combinación de estos, concentración y forma farmacéutica debe encontrarse incluido en norma farmacológica vigente y/o Actas de Comisión Revisora.*
13. *Si derivado de esta modificación se generan otros cambios en el registro sanitario, debe presentar la información y soportes establecidos para tal fin.*
14. *De acuerdo con el cambio de modalidad la autoridad sanitaria actualizará los roles del registro sanitario según corresponda.*
15. *Tenga en cuenta que, para solicitar una modificación al registro sanitario de los medicamentos incluidos en el Anexo técnico 2 (con sus actualizaciones) de la Resolución 1124 de 2016 o la norma que la modifique o sustituya, debe contar con los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, conforme lo establecido en el literal ñ del artículo 22 del Decreto 677 de 1995, con concepto favorable de la Sala Especializada de Medicamentos – SEM (Dado que el estudio de bioequivalencia es un requisito para la obtención del registro sanitario nuevo). En caso de no contar con la aprobación de los estudios de Bioequivalencia debe surtir el trámite de evaluación farmacológica (estudios farmacocinéticos) ante la SEM previo a la solicitud de esta modificación.*
16. *Si la modificación conlleva a presentar nuevos estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, el interesado deberá solicitar concepto de dicha información a la Sala Especializada de Medicamentos - SEM a través de un trámite independiente, previo a la solicitud de modificación.*

Documentos soporte

1. *Certificado de BPM para el (los) nuevo(s) establecimiento(s) de fabricación y envase que se incluya(n) o modifique(n) debido al cambio de modalidad. El(los) cual(es) debe(n) declarar las áreas de manufactura, proceso de producción, forma farmacéutica, tipos de producto y/o producto específico. Para las modalidades Importar y vender o Importar, envasar y vender, el certificado deberá ser emitido por la entidad regulatoria de un país de referencia en el marco del Decreto 335 de 2022, el cual debe venir consularizado y/o apostillado con su respectiva traducción oficial y cuya vigencia podrá ser verificada por este Instituto a través de los links de las agencias sanitarias competentes de los otros países. En el caso de establecimientos ubicados en Colombia y/o aquellos en el exterior certificados directamente por el Invima, no será necesario allegar este documento, bastará con indicar el número de la resolución o certificado. Cuando el producto que se importe para envasar se encuentre en una forma farmacéutica obtenida por procesos de fabricación en el establecimiento exportador (p.ej. tabletas, cápsulas), este deberá contar con Certificación de buenas prácticas de manufactura y dar cumplimiento a lo establecido en el Decreto 335 de 2022.*
2. *Certificado de BPM donde se declaró las áreas de manufactura, proceso de producción, forma farmacéutica, tipos de producto y/o producto específico, según corresponda. Para los productos cuya modalidad sea importar, semielaborar y vender (p.ej. microgránulos, productos destinados a compresión directa) el interesado deberá anexar: certificado de cumplimiento de BPM del fabricante del producto intermedio, emitido por la entidad regulatoria del país de origen o por un país de referencia en el marco del Decreto 335 de 2022, el cual debe venir consularizado y/o apostillado con su respectiva traducción oficial.*
3. *Contrato(s) o documento que demuestre la relación comercial entre el titular y los nuevos establecimientos según su rol, que permita individualizar y determinar las partes contratantes, indique las responsabilidades generales y específicas, objeto, nombre del producto y ubicación de los establecimientos.*

4. *Matriz de roles actualizada en la que se especifique el nombre de cada parte involucrada, dirección, rol y responsabilidades (p.ej. fabricación del IFA, diluyente y/o PFT, envasado, liberación de PFT, acondicionamiento) de la instalación propuesta.*
5. *Allegar documento equivalente en el país de origen que certifique la existencia de la sociedad y quien ejerce su representación legal. De ser emitido por una autoridad pública deberá allegarse con el cumplimiento de requisitos del artículo 251 del Código General del Proceso. En caso de estar en idioma diferente al castellano, se requiere su traducción oficial de acuerdo con lo previsto por la Ley. Para las sociedades registradas en Colombia ante las Cámaras de Comercio, la verificación será realizada directamente por el Invima.*
6. *Certificado de venta libre o Certificado de producto farmacéutico (CVL o CPP) expedido por una autoridad sanitaria conforme a lo establecido en la regulación vigente, en el que se declare el nuevo fabricante, cumpliendo con los requisitos para su validez en Colombia. El documento debe estar vigente al momento de la radicación.*
7. *Información de las nuevas presentaciones del producto, si estas se impactan por el cambio realizado.*
8. *Forma farmacéutica.*
9. *Carta del o los Directores Técnicos que avale la información técnica aportada.*
10. *En el caso de excipientes de origen animal, se debe establecer claramente el origen de éstos y presentar certificado del fabricante de la materia prima o de la autoridad sanitaria del país, en donde se establezca la ausencia de agentes infecciosos y/o patógenos como encefalopatía espongiforme bovina/agentes de encefalopatía espongiforme transmisible (EEB / EET).*
11. *Para los productos cuya modalidad sea importar, semielaborar y vender presentar: a) autorización del fabricante del producto intermedio al importador para las actividades de importación, distribución y comercialización del mismo; b) composición cuali-cuantitativa dada por el fabricante del producto intermedio, expresada en unidades de dosificación; c) resumen del proceso de fabricación dado por el fabricante del producto intermedio o soportado mediante documento Drug Master File y d) especificaciones de calidad de las materias primas empleadas en la fabricación del producto intermedio y el certificado de análisis del producto intermedio.*
12. *Si la presentación del producto incluye solvente, deberá allegar la información técnico legal que soporte el proceso de manufactura y calidad según el tipo y origen del solvente. En caso de que no cuente con registro sanitario en Colombia.*
13. *Justificación y soportes técnicos de la evaluación del impacto del cambio de modalidad sobre la calidad (fórmula cuali-cuantitativa, proceso de fabricación, controles en proceso y especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas, estabilidad), seguridad y eficacia del producto terminado. En caso de que se identifiquen impurezas generadas en el producto terminado por el cambio realizado, se debe incluir el análisis, evaluación y acciones que correspondan.*
14. *Fórmula cuali-cuantitativa y fórmula del lote estandarizado (incluyendo aspectos como nombre y forma química (p.ej. sal, base, ácido, isómeros), cantidad, equivalencias entre sales, ácidos, ésteres, hidratos y sus formas base, categoría funcional de cada componente, solventes, gases, porcentajes, excesos).*
15. *Diagrama de flujo y descripción detallada del proceso de fabricación (incluidos las etapas, parámetros y controles) del nuevo fabricante/envasador del producto intermedio y/o producto terminado, según aplique.*
16. *Especificaciones, resultados y certificados de controles de calidad de las materias primas y producto terminado.*
17. *Especificaciones de control de calidad de materias primas, materiales de envase y empaque correspondiente a la documentación interna del sistema de Calidad.*
18. *Especificaciones del control de calidad del producto en proceso, correspondiente a la documentación interna del sistema de Calidad.*
19. *Especificaciones de control de calidad de producto terminado, correspondiente a la documentación interna del sistema de Calidad.*
20. *Batch records de los lotes fabricados (tres (3) lotes piloto industrial o al menos dos (2) lotes en caso de IFAs conocidos), incluyendo especificaciones, resultados y soportes analíticos de controles de calidad de las materias primas, producto en proceso y producto terminado, así como certificados analíticos de los fabricantes de los materiales (materias primas, envases, empaques), evidencia de adquisición y certificado del o los estándares farmacopéicos o caracterización de estándares primarios y en caso de que se empleen estándares secundarios, incluir la información de trazabilidad.*
21. *Batch records de los lotes envasados (tres (3) lotes piloto industrial o al menos dos (2) lotes en caso de IFAs conocidos), incluyendo especificaciones, resultados y soportes analíticos de controles de calidad de los materiales de envase y empaque, producto en proceso y producto terminado; así como certificados analíticos*

de proveedores de los materiales (materias primas, envases, empaques), evidencia de adquisición y certificado del o los estándares farmacopéicos o caracterización de primarios y en caso de que se empleen estándares secundarios, incluir la información de trazabilidad. (Aplica para modalidad Importar, envasar y vender).

22. Cuando el producto contenga excipientes que cumplen funciones de preservante en el producto terminado, presentar análisis y resultados de la prueba de eficacia antimicrobiana y si aplica, el contenido del preservante.
23. Protocolo/Informe de estabilidad post-aprobación actualizado de acuerdo con la modificación que está solicitando y carta de compromiso de la inclusión de lotes comerciales con el cambio solicitado en el programa de estabilidad, si los estudios allegados no se realizaron con lotes comerciales y/o si no cubren la totalidad de la vida útil propuesta.
24. Protocolo y/o informe de resultados de las pruebas de estabilidad del producto intermedio que soporten los tiempos de espera (holding times), en lotes de al menos escala piloto industrial, bajo las condiciones establecidas para el producto elaborado con el nuevo proceso de fabricación, cuando aplique.
25. Informe de estudios de estabilidad del producto en uso o reconstituido (realizados al inicio y final de la vida útil del producto sin reconstituir), de acuerdo con la legislación sanitaria vigente y podrá orientarse por documentos o guías internacionales sobre el tema en particular (cuando corresponda).
26. Datos de estabilidad natural en al menos tres (3) lotes industriales o como mínimo tamaño piloto industrial que soporten la vida útil solicitada para el producto con el cambio propuesto. Si no cuenta con estudios de estabilidad natural completos, se acepta la presentación de estudios acelerados y naturales que permitan proyectar la vida útil solicitada, para lo cual el titular del registro sanitario deberá contar con los resultados de estabilidad posteriores, de acuerdo con lo previsto en el parágrafo 2° del artículo 22 del Decreto 677 de 1995 o la norma que la modifique o sustituya. Se pueden presentar estudios de estabilidad natural para al menos dos (2) lotes, como mínimo de escala piloto industrial, cuando se trate de productos con IFAs conocidos.
27. Validación/Verificación y Metodología de análisis del producto terminado, si estas se ven afectadas por el cambio de modalidad, de acuerdo con las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia o metodología propia, en caso de no ser farmacopéica; indicando claramente los cambios realizados al documento. Lo anterior, conforme a la normatividad vigente sobre la materia.
28. Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia o justificación para no someter un nuevo estudio, de acuerdo con la normatividad vigente sobre el tema para los medicamentos incluidos en el Anexo técnico 2 (con sus actualizaciones) de la Resolución 1124 de 2016 o la norma que la modifique o sustituya.
29. Artes de material de envase y empaque/Información para prescribir/Inserto (según aplique), conforme a la normatividad vigente, sin modificar los textos previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando lo relacionado con la modificación solicitada.
30. Solicitud de agotamiento de materiales de envase y empaque o producto terminado, si derivado de la modificación aplica.

9.3. Cambios en composición.

Descripción del cambio	Aspectos a tener en cuenta	Documentos soporte	Nivel de Riesgo
1. Cambios en los excipientes o composición del producto Intermedio o producto Farmacéutico terminado.	1 a 18	1 a 16	Mayor

Aspectos a tener en cuenta

1. El cambio en la composición del producto no contempla cambios relacionados con Ingrediente Farmacéutico Activo, considerando que se deben tramitar como una nueva solicitud de registro sanitario.
2. Para ingredientes farmacéuticos activos de síntesis química, que emplean materiales de partida de origen biológico, allegar el certificado de salud animal expedido por veterinarios oficiales o una declaración de salud de animales adecuados para uso humano; adicionalmente, certificados o declaración de haberse llevado a cabo el proceso en mataderos autorizados, si esta información aun no reposa en el expediente.
3. Si el medicamento requiere mantenerse bajo cadena de frío, el interesado debe contar con los datos y soportes correspondientes, pues es importante que se evalué el impacto de las excursiones de temperatura. Tener en cuenta que en el informe del estudio se describan las excursiones que exceden por más de 24

horas las tolerancias definidas y la evaluación de los efectos en el producto.

4. La vida útil del producto será otorgada en función de los resultados de los estudios de estabilidad que se presenten dentro de la solicitud, en concordancia con la guía para el desarrollo y presentación de estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química, establecida por la normatividad sanitaria vigente, las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia y podrán orientarse con guías internacionales de OMS e ICH.
5. Si el nuevo excipiente requiere de una leyenda específica en los artes/Información para prescribir/Inserto (según aplique), deberá incluirla en los artes allegados para aprobación.
6. El interesado está en la obligación contar con los resultados de estabilidad natural que soporten la vida útil del producto, así como contar con un programa permanente de determinación de estabilidad (estudios On-going) de acuerdo con lo establecido en la normatividad vigente (Decreto 677 de 1995 parágrafo 2 del artículo 22 y Resolución 1160 de 2016 numeral 17.25 o las normas que los modifiquen o sustituyan). En caso de falla o incumplimiento de las especificaciones establecidas para los estudios en curso, deberá reportar de inmediato el análisis y medidas tomadas ante el Instituto (p.ej. retiro de producto, solicitud de modificaciones) e incluir la información respectiva como parte de la revisión del registro de lote dentro del marco de las BPM.
7. Si en los estudios de estabilidad acelerados se evidencian cambios significativos en los parámetros y especificaciones establecidos, la vida útil deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos.
8. Los informes y protocolos del estudio de estabilidad deberán estar en concordancia con la guía para el desarrollo y presentación de estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química establecida por la normatividad sanitaria vigente farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia y podrán orientarse con guías internacionales de OMS e ICH.
9. Si el cambio de excipientes involucra cambio en el tamaño de lote estándar, debe presentar la modificación establecida para tal fin.
10. La información que se presente debe demostrar que los cambios de excipientes permiten obtener una formulación que es equivalente o superior en sus parámetros de calidad, seguridad y eficacia, en comparación con la formulación actualmente aprobada. Esto es relevante para definir la aceptación de la modificación, considerando el impacto que se pueda tener sobre el producto a comercializar.
11. Tener en cuenta verificar el Anexo 2 de la presente guía antes de someter la modificación, con el fin de identificar si el cambio solicitado en este trámite corresponde a un cambio de excipientes o si, por el contrario, debe presentarla solicitud de un registro sanitario nuevo.
12. Cuando el registro sanitario incluye más de un fabricante del producto terminado, deberá presentar la documentación técnica que aplique, para cada uno de los fabricantes aprobados.
13. Para el caso de tabletas sub-divisibles con fines de dosificación, en el cual se cambie la fórmula, deben realizarse pruebas de fraccionamiento y evaluación de uniformidad de contenido para determinar la concentración de cada una de las partes luego de la división o fraccionamiento de las tabletas. La concentración de la fracción resultante debe estar contempladas e incluidas dentro la norma farmacológica, y cumplir con el capítulo general de la USP para tabletas sub-divisibles.
14. Tenga en cuenta que para solicitar una modificación al registro sanitario de los medicamentos incluidos en el Anexo técnico 2 (con sus actualizaciones) de la Resolución 1124 de 2016 o la norma que la modifique o sustituya, debe contar con los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, conforme lo establecido en el literal ñ del artículo 22 del Decreto 677 de 1995, con concepto favorable de la Sala Especializada de Medicamentos – SEM (Dado que el estudio de bioequivalencia es un requisito para la obtención del registro sanitario nuevo). En caso de no contar con la aprobación de los estudios de Bioequivalencia debe surtir el trámite de evaluación farmacológica (estudios farmacocinéticos) ante la SEM previo a la solicitud de esta modificación.
15. Sin embargo, si se requiere presentar soportes clínicos o nuevos estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, el interesado deberá solicitar concepto de dicha información a la Sala Especializada de Medicamentos - SEM a través de un trámite independiente, previo a la solicitud de modificación.
16. Tenga en cuenta que para liberación inmediata: el recubrimiento no debe ser un factor crítico para el mecanismo de liberación y las especificaciones para el producto terminado se actualizan solo con respecto al peso y las dimensiones, si corresponde.
17. Para medicamentos incluidos en el Anexo técnico 2 (con sus actualizaciones) de la Resolución 1124 de 2016 o la norma que la modifique o sustituya, la adición o eliminación de una línea de ranuración (para el fraccionamiento de tabletas) de un producto genérico, debe ser consistente con un cambio similar en el producto comparador (producto de referencia).

18. Si derivado de esta modificación se generan otros cambios en el registro sanitario, debe presentar la información y soportes establecidos para tal fin.

Documentos soportes

1. Certificado de venta libre o Certificado de producto farmacéutico (CVL o CPP) expedido por la autoridad sanitaria del país de origen del exportador incluyendo la nueva fórmula cuali-cuantitativa, el cual de cumplimiento a los requisitos legales para su validez (aplica para las modalidades Importar y vender e Importar, envasar y vender). El documento debe estar vigente al momento de la radicación.
2. En el caso de excipientes de origen animal, se debe establecer claramente el origen de éstos y presentar certificado del fabricante de la materia prima o de la autoridad sanitaria del país, en donde se establezca la ausencia de agentes infecciosos y/o patógenos como encefalopatía espongiforme bovina/agentes de encefalopatía espongiforme transmisible (EEB / EET).
3. En todos los casos allegar, justificación y soportes técnicos de la evaluación del impacto del cambio en la composición (excipientes) sobre la calidad (proceso de fabricación, controles en proceso y especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas), seguridad y eficacia del producto terminado. Si aplica, incluir análisis de la interacción con el sistema envase cierre. En caso de que se identifiquen impurezas generadas en el producto terminado por el cambio realizado, se debe incluir el análisis, evaluación y acciones que correspondan.
4. Fórmula cuali-cuantitativa y fórmula del lote estandarizado (incluyendo aspectos como nombre y forma química (p.ej. sal, base, ácido, isómeros), cantidad, equivalencias entre sales, ácidos, ésteres, hidratos y sus formas base, categoría funcional de cada componente, solventes, gases, porcentajes, excesos).Especificaciones de control de calidad de materias primas, producto en proceso y producto terminado (aplica para las modalidades Importar y vender e Importar, envasar y vender).
5. Diagrama de flujo y descripción detallada del proceso de fabricación del producto.
6. Batch records de los lotes fabricados con la nueva fórmula (tres (3) lotes piloto industrial o al menos dos (2) lotes en caso de IFAs conocidos), incluyendo especificaciones, resultados y soportes analíticos de controles de calidad de las materias primas, producto en proceso y producto terminado, así como certificados analíticos de los fabricantes de los materiales (materias primas, envases, empaques), evidencia de adquisición y certificado del o los estándares farmacopéicos o caracterización de estándares primarios y en caso de que se empleen estándares secundarios, incluir la información de trazabilidad. (Aplica para las modalidades Fabricar y vender e Importar, semielaborar y vender).
7. Para el caso de la modalidad Fabricar y exportar, allegar especificaciones, resultados y soportes analíticos de controles de calidad de las materias primas y producto terminado, así como certificados analíticos del fabricante de las materias primas.
8. Cuando el producto contenga excipientes que cumplen funciones de preservante en el producto terminado, presentar análisis y resultados de la prueba de eficacia antimicrobiana y si aplica, el contenido del preservante.
9. Protocolo/Informe de estabilidad post-aprobación actualizado de acuerdo con la modificación que está solicitando y carta de compromiso de la inclusión de lotes comerciales con el cambio solicitado en el programa de estabilidad, si los estudios allegados no se realizaron con lotes comerciales y/o si no cubren la totalidad de la vida útil propuesta.
10. Informe de estudios de estabilidad del producto en uso o reconstituido (realizados al inicio y final de la vida útil del producto sin reconstituir), de acuerdo con la legislación sanitaria vigente y podrá orientarse por documentos o guías internacionales sobre el tema en particular (cuando aplique).
11. Datos de estabilidad natural en al menos tres (3) lotes industriales o como mínimo tamaño piloto industrial que soporten la vida útil solicitada para el producto con el cambio propuesto. Si no cuenta con estudios de estabilidad natural completos, se acepta la presentación de estudios acelerados y naturales que permitan proyectar la vida útil solicitada, para lo cual el titular del registro sanitario deberá contar con los resultados de estabilidad posteriores, de acuerdo con lo previsto en el parágrafo 2° del artículo 22 del Decreto 677 de 1995 o la norma que la modifique o sustituya. Se pueden presentar estudios de estabilidad natural para al menos dos (2) lotes, como mínimo de escala piloto industrial, cuando se trate de productos con IFAs conocidos.
12. Validación/Verificación y Metodología de análisis del producto terminado, si estas se ven afectadas por el cambio del o los excipientes, de acuerdo con las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia o metodología propia, en caso de no ser farmacopéica; indicando claramente los cambios realizados al documento. Lo anterior, conforme a la normatividad vigente sobre la materia.

13. Adicionalmente, el interesado deberá presentar la siguiente documentación para medicamentos incluidos en el anexo técnico 2 (con sus actualizaciones) de la Resolución 1124 de 2016 o la norma que la modifique o sustituya, según los casos que aplique.

- a). Para forma farmacéutica solución oral: datos clínicos de apoyo o estudios de bioequivalencia o justificación para no presentar un nuevo estudio de bioequivalencia de acuerdo con los lineamientos establecidos en la Resolución 1124 de 2016 o la norma que la modifique o sustituya.
- b). Para cambios en el peso del recubrimiento de la tableta o cambios en la cubierta externa de la cápsula de liberación inmediata: perfiles de disolución comparativos multipunto en el medio (o medios) de liberación de rutina, en al menos dos lotes a escala piloto o de producción del producto propuesto vs el biolote.
- c). Para cambios en el peso de recubrimiento de tableta o cambios en la cubierta externa de la cápsula de productos gastrorresistentes y de liberación prolongada: perfiles de disolución comparativos multipunto en el medio (o medios) de liberación de rutina, en al menos dos lotes a escala piloto o de producción del producto propuesto vs al biolote. Adicionalmente, allegar justificación para no presentar un nuevo estudio de bioequivalencia de acuerdo con los lineamientos establecidos en la Resolución 1124 de 2016 o la norma que la modifique o sustituya.
- d). Para cambios en la composición de formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata:
- En cuanto al reemplazo de un solo excipiente con un excipiente comparable a una concentración similar, presentar datos clínicos de apoyo o estudios de bioequivalencia o justificación para no presentar un nuevo estudio de bioequivalencia de acuerdo con los lineamientos establecidos en la Resolución 1124 de 2016 o la norma que la modifique o sustituya. Adicionalmente, allegar discusión sobre los componentes del producto propuesto (p.ej. elección de excipientes, compatibilidad de IFA y excipientes); allegar perfiles de disolución comparativos in vitro obtenidos en al menos dos lotes a escala piloto o de producción del producto propuesto y el biolote (dependiendo de la solubilidad y permeabilidad del fármaco, disolución en el medio de liberación de rutina o en múltiples medios que cubran el rango de pH fisiológico, p.ej.: pH 1.2; 4.5 y 6.8).
- En cuanto a cambios cuantitativos en los excipientes presentar datos clínicos de apoyo o estudios de bioequivalencia o justificación para no presentar un nuevo estudio de bioequivalencia de acuerdo con los lineamientos establecidos en la Resolución 1124 de 2016 o la norma que la modifique o sustituya. Adicionalmente, allegar discusión sobre los componentes del producto propuesto (p.ej.: elección de excipientes, compatibilidad de IFA y excipientes); allegar perfiles de disolución comparativos in vitro obtenidos en al menos dos lotes a escala piloto o de producción del producto propuesto y el biolote (dependiendo de la solubilidad y permeabilidad del fármaco, disolución en el medio de liberación de rutina o en múltiples medios que cubran el rango de pH fisiológico, p.ej.: pH 1.2; 4.5 y 6.8).
- e). Para cambios que involucren la adición de la línea de ranuración (fraccionamiento de la tableta) presentar demostración de la similitud de la tasa de liberación de las porciones de tabletas para productos gastrorresistentes o de liberación prolongada.
- f). Para cambios en las dimensiones sin cambio en la composición cualitativa o cuantitativa y masa promedio:
- Para tabletas, cápsulas: allegar perfiles de disolución comparativos in vitro multipunto en el medio de liberación de rutina, en al menos un lote de escala piloto o de producción de los productos actuales y propuestos.
- Para formas farmacéuticas de liberación modificada y tabletas ranuradas allegar perfiles de disolución comparativos in vitro multipunto en el medio de liberación de rutina, en al menos un lote de escala piloto o de producción de los productos actuales y propuestos. Adicionalmente, allegar justificación para no presentar un nuevo estudio de bioequivalencia de acuerdo con los lineamientos establecidos en la Resolución 1124 de 2016 o la norma que la modifique o sustituya. Además de lo anterior, para comprimidos ranurados en los que la ranura pretende dividir el producto terminado en dosis iguales, allegar demostración de la uniformidad de las porciones de los comprimidos.

14. Presentar la(s) validación(es) analítica(s) que soporten los resultados obtenidos de perfiles de disolución, acorde con los lineamientos de las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia. También puede emplearse a modo orientativo guías internacionales de OMS o ICH (aplica para medicamentos incluidos en el anexo técnico 2 (con sus actualizaciones) de la Resolución 1124 de 2016 o la norma que la modifique o sustituya).

15. Si derivado de la modificación aplica, allegar artes de material de envase y empaque/Información para prescribir/Inserto (según aplique), sin modificar la información y diseño previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando el cambio relacionado con la modificación solicitada.

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

9.4. Cambios relacionados con las presentaciones

Descripción del cambio	Aspectos a tener en cuenta	Documentos soporte	Nivel de Riesgo
1. Eliminación de presentaciones o sistema envase-cierre de producto terminado (incluyendo diluyente cuando aplique).	1 a 2, 10	1, 3, 16	Menor - automática
2. Adición o cambio de presentaciones comerciales o muestra médica que no requieran estudios de estabilidad*.	3 a 10	2, 4, 5, 13, 15, 16	Menor – automática
3. Unificación de registros sanitarios de medicamentos, amparando varias presentaciones de volumen de llenado, si la concentración final por mililitro es la misma.	10 a 17	5 a 15	Moderado

* Si la modificación a realizar requiere estudios de estabilidad, remitirse al numeral 9.9.

Aspectos a tener en cuenta

1. En la solicitud expresa debe declarar la(s) presentación(es) a excluir con el respectivo código CUM/ IUM a ser inactivado. Tener en cuenta que no se eliminan presentaciones en el sistema, únicamente se inactivan las que no se van a comercializar.
2. Esta modificación aplica siempre que el medicamento cuente con más de una presentación y/o sistema de envase / cierre ya aprobado dentro del registro sanitario.
3. Si requiere hacer cambios adicionales al objeto de esta modificación en la información y/o diseño de los artes de material de envase y empaque/Información para prescribir/Inserto, debe realizar la modificación correspondiente para tal fin dado que esta modificación no incluye la aprobación de artes.
4. Si la presentación a adicionar corresponde a muestra médica y el registro no cuenta con ninguna presentación muestra médica aprobada hasta el momento, adjunte las artes del material de envase y empaque dando cumplimiento a lo establecido en el Artículo 76 del Decreto 677 de 1995 o la norma que la modifique o sustituya.
5. Si se trata de un producto antimicrobiano la presentación solicitada debe corresponder al tratamiento completo, con miras a evitar los riesgos de resistencia y complicaciones por sobreinfecciones ocasionados por tratamientos incompletos e inadecuados (concentración, duración de tratamiento y frecuencia de administración). Si el producto terminado es un medicamento de control especial, la presentación a incluir no puede corresponder a muestra médica.
6. La descripción de la presentación a adicionar debe detallar el tipo de materiales de envase, empaque y accesorios que acompañan al producto terminado (p.ej. cuchara o copa dosificadora).
7. Las nuevas presentaciones del producto no deben corresponder a promociones u otras estrategias publicitarias.
8. Por esta modificación puede ingresar cambios de cualquier parte del material de envase que no entre en contacto con el producto terminado (p.ej., el color de las tapas flip-off o anillos de las ampollas, cambio del capuchón o protección de las agujas). Así mismo, la eliminación, cambio o inclusión de dispositivos médicos que no entren en contacto directo con el medicamento y sean requeridos para su correcta administración.
9. La nueva presentación no debe impactar la dosificación, uso, seguridad o estabilidad del medicamento.
10. Si la presentación a ajustar cuenta con un dispositivo médico, consulte la sección "8. Documentos soporte y aspectos generales a tener en cuenta para todas las modificaciones" en la presente guía.
11. Los artes del material de envase y empaque, inserto e información para prescribir deben mantener los textos previamente aprobados en el registro sanitario, exceptuando el relacionado con la modificación solicitada. Si implica otros cambios deberá realizar la modificación general de artes de envase y empaque como única solicitud.
12. El contenido del producto debe expresarse por mililitro y conservar el mismo nombre. Para cada concentración de producto se deberá utilizar un color en los artes que permitan diferenciar cada una de ellas, conservando el mismo diseño, de acuerdo con lo previsto en la Circular Externa 1000-131-18 del Invima o aquella que la modifique o sustituya.

13. En caso de que se manejen marcas diferentes entre los registros a unificar, se debe presentar la solicitud de IUM respectiva, para que todas las presentaciones queden con la marca que se vaya a manejar en el registro unificado, de acuerdo con lo previsto en la Circular Externa 1000-131-18 del Invima o aquella que la modifique o sustituya.
14. Recuerde que las solicitudes de pérdida de fuerza ejecutoria en el o los demás expedientes en los que no se solicitó la unificación, solo se deben radicar una vez se indique por comunicado dado por el Instituto, de acuerdo con lo previsto en la Circular Externa 1000-131-18 del Invima o aquella que la modifique o sustituya.
15. Posterior a la firmeza de la unificación de registros, en cada expediente deberá realizar la solicitud de agotamiento de producto terminado y materiales de empaque y envase, de acuerdo con lo previsto en la Circular Externa 1000-131-18 del Invima o aquella que la modifique o sustituya.
16. Los intervinientes en el proceso de fabricación, material de envase, formulación e información farmacológica, de los registros a unificar, deben ser iguales. Tener en cuenta que para aplicar a la unificación de registros la única variación, en cada presentación, debe ser el volumen de llenado, de acuerdo con lo previsto en la Circular Externa 1000-131-18 del Invima o aquella que la modifique o sustituya.
17. En la solicitud expresa deben indicarse los expedientes y números de registros sanitarios a unificar, de acuerdo con lo previsto en la Circular Externa 1000-131-18 del Invima o aquella que la modifique o sustituya.

Documentos soporte

1. Listado de las presentaciones que permanecen activas y de las presentaciones a inactivar (eliminar) con el respectivo código CUM/ IUM y la descripción detallada del tipo de material del sistema envase/cierre del producto terminado o diluyente (según corresponda).
2. Descripción detallada de las presentaciones comerciales o muestras médicas a adicionar o cambiar.
3. Debe exponerse el motivo de eliminación/exclusión, analizar causas, efectos y acciones sobre el suministro y distribución para garantizar el abastecimiento en Colombia.
4. Si la nueva presentación obedece a una adición o sustitución de los dispositivos médicos, allegar la información técnico legal que avale los dispositivos en combinación con el medicamento, según sea el caso y la normatividad sanitaria vigente.
5. Número o solicitud de IUM para las nuevas presentaciones comerciales o muestra médica y/o para las presentaciones anteriormente aprobadas que no lo posean. En la unificación de registros, se debe allegar IUM para cada una de las presentaciones incluidas.
6. Ajuste del nombre del producto, si este incluía la concentración por unidad, de forma que se exprese por mililitro.
7. Composición expresada por cada mililitro de solución y por volumen de presentación.
8. nserto, si aplica, en donde únicamente se ajuste la información de presentaciones, se exprese la composición por mL, e incluya únicamente el registro del expediente donde solicita la unificación.
9. Allegar la información técnico legal que avale los dispositivos médicos en combinación con el medicamento para cada presentación, según corresponda, de acuerdo con la normatividad sanitaria vigente.
10. Especificaciones de calidad de cada uno de los envases que contendrán las presentaciones solicitadas.
11. Especificaciones de liberación y estabilidad para cada presentación de volumen de llenado.
12. 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 están llenando las mismas).
13. Justificación técnica que soporte que no requiere estudios de estabilidad para la adición de la presentación comercial o muestra médica solicitada.
14. Estudios de estabilidad del producto terminado y del producto en uso (reconstituido y/o diluido, si aplica) para cada presentación o volumen, acorde con la normatividad sanitaria vigente y podrá orientarse por documentos o guías internacionales sobre el tema en particular.

15. Artes de material de envase y empaque/Información para prescribir/Inserto (según aplique), sin modificar la información y diseño previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando el cambio relacionado con la modificación solicitada. Para la modificación de unificación de presentaciones, los artes deben mantener un único diseño para todas las presentaciones comerciales y/o muestra médica.
16. Solicitud de agotamiento de materiales de envase y empaque o producto terminado, si derivado de la modificación aplica.

9.5. Cambios en manufactura

Descripción del cambio	Aspectos a tener en cuenta	Documentos soporte	Nivel de Riesgo
1. Adición o sustitución en el proveedor (fabricante) de excipientes empleados en el producto terminado.	1 a 9	2 a 6, 8	Menor - notificación de novedad
2. Adición o sustitución en el proveedor (fabricante) del Ingrediente farmacéutico activo empleado en el producto terminado.	1 a 9, 24	2 a 4, 6, 8, 19	Menor-notificación de novedad
3. Adición o sustitución en el proveedor (fabricante) de sistema envase cierre.	5, 6, 9 a 11, 23	6, 9	Menor - notificación de novedad
4. Cambio en el proceso de manufactura del producto intermedio.	4, 5, 7, 12 a 23	1, 6, 7, 10 a 23	Moderado
5. Cambio en el proceso de manufactura del producto terminado.	4, 5, 7, 12 a 23	1, 6, 7, 10 a 23	Mayor

Aspectos a tener en cuenta

- No deben presentarse cambios en las especificaciones de las materias primas (IFA, Excipientes y otros materiales) o producto terminado fuera de los rangos aprobados.
- El proveedor que se adiciona o sustituye debe garantizar que se mantienen las mismas características de las materias primas (p.ej. cambio en estructura, conformación, tamaño y forma de partícula, que podrían impactar los procesos de cristalización), por lo cual el cambio no debe afectar la Biodisponibilidad, estabilidad y/o especificaciones del producto terminado.
- Si el cambio del proveedor obedece a un excipiente que tiene la función de agente antimicrobiano, se debe garantizar que no afecta su función y propósito en el producto terminado.
- Si derivado de la modificación se generan cambios en la composición, especificaciones, métodos de análisis u otros, se debe presentar la modificación establecida para cada caso, según corresponda.
- El interesado está en la obligación de realizar los estudios de estabilidad natural con producto terminado en el cual se haya empleado materias primas provenientes del nuevo proveedor, para lo cual se apoyará en un programa permanente de determinación de estabilidad (estudios On-going) de acuerdo con lo establecido en la normatividad vigente (Decreto 677 de 1995 en el parágrafo 2 del artículo 22 y la Resolución 1160 de 2016 en el numeral 17.25 o las normas que los modifiquen o sustituyan). En caso de falla o incumplimiento de las especificaciones establecidas para los estudios en curso, deberá reportar de inmediato el análisis y medidas tomadas ante el Instituto (p.ej.: retiro de producto, solicitud de modificaciones, etc.), e incluir la información respectiva como parte de la revisión del registro de lote dentro del marco de las BPM.
- Cuando se solicita la adición de más de un proveedor, deberá presentar la documentación técnica requerida para cada uno de los establecimientos solicitados.
- Los informes y protocolos del estudio de estabilidad deberán estar en concordancia con la guía para el desarrollo y presentación de estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química establecida por la normatividad sanitaria vigente, farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia y podrán orientarse con guías internacionales de OMS e ICH.
- En la presente modificación, entiéndase proveedor como el fabricante del sistema envase cierre o de las materias primas (IFA, excipientes y otros materiales), no como el distribuidor o comercializador.
- Tenga en cuenta que para nuevos proveedores deberá realizarse la calificación acorde al sistema de gestión de calidad de la compañía.

10. *Un cambio en el sistema envase cierre que incluya nuevos materiales de construcción, cambios en dimensiones, forma, proceso de esterilización y/o especificaciones deberá realizarse como la modificación: " Adición o cambio de presentaciones comerciales y/o sistema envase/cierre de producto terminado (incluyendo el diluyente) que requieren estudios de estabilidad".*
11. *Si el cambio de proveedor afecta las especificaciones aprobadas del sistema envase cierre, deberá adelantar la modificación correspondiente.*
12. *Esta modificación incluye: el cambio en las etapas de fabricación, cambio en los equipos empleados, cambio en el tamaño de lote, cambio en los parámetros y/o controles del proceso, cambios en los tiempos de espera (holding times).*
13. *Tenga en cuenta que las modificaciones propuestas en el proceso deben estar técnicamente sustentadas y deben reflejar un proceso controlado y un producto consistente.*
14. *Considerar que el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura a presentar debe estar vigente y avalar áreas y procesos para el producto objeto de la modificación.*
15. *Si en los estudios de estabilidad acelerados se evidencian cambios significativos en los parámetros y especificaciones establecidas, la vida útil deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos.*
16. *La vida útil del producto será otorgada en función de los resultados de los estudios de estabilidad que se presenten dentro de la solicitud, en concordancia con la guía para el desarrollo y presentación de estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química establecida por la normatividad sanitaria vigente, las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia y podrán orientarse con guías internacionales de la OMS e ICH.*
17. *Cuando el registro sanitario incluye más de un fabricante del producto intermedio y/o producto terminado, deberá presentar la documentación técnica que aplique, para cada uno de los fabricantes aprobados.*
18. *El criterio de aceptación y nivel de tolerancia de la especificación de controles en proceso debe encontrarse dentro del rango de aceptación establecido en los capítulos o advertencias generales de las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia y/o podrán basarse en las guías ICH.*
19. *Tenga en cuenta que deberá completar los estudios de estabilidad natural hasta tiempo final de vida útil. En caso de falla o incumplimiento de los parámetros establecidos para los estudios en curso, deberá reportar el análisis y medidas tomadas ante el Instituto.*
20. *Tenga en cuenta que para solicitar una modificación al registro sanitario de los medicamentos incluidos en el Anexo técnico 2 (con sus actualizaciones) de la Resolución 1124 de 2016 o la norma que la modifique o sustituya, debe contar con los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, conforme lo establecido en el literal ñ del artículo 22 del Decreto 677 de 1995, con concepto favorable de la Sala Especializada de Medicamentos – SEM (Dado que el estudio de bioequivalencia es un requisito para la obtención del registro sanitario nuevo). En caso de no contar con la aprobación de los estudios de Bioequivalencia debe surtir el trámite de evaluación farmacológica (estudios farmacocinéticos) ante la SEM previo a la solicitud de esta modificación.*
21. *Como parte de esta modificación podrá allegar los perfiles de disolución comparativos que soporten el impacto en el producto frente al cambio efectuado. Sin embargo, si se requiere presentar soportes clínicos o nuevos estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, el interesado deberá solicitar concepto de dicha información a la Sala Especializada de Medicamentos - SEM a través de un trámite independiente, previo a la solicitud de modificación.*
22. *Tenga en cuenta que, si el tamaño del biolote fue menor de 100.000 unidades, de acuerdo con el numeral 7.3.1. del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016, no será aceptado una ampliación del tamaño del lote industrial sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.*
23. *En la carta memorial el interesado debe manifestar que no existen cambio en el sistema envase cierre.*
24. *No es obligatorio presentar la modificación de cambio de proveedor hasta la entrada en vigencia de la Resolución 3157 de 2018 y/o aquella que las sustituya o modifique. Sin embargo, si el interesado voluntariamente considera oportuno presentar este tipo de modificación ante el instituto, puede someterla. Los requisitos y aspectos a tener en cuenta pueden ser ajustados en función de lo exigido en la normativa que se establezca.*

Documentos soportes

1. *Para aquellos casos, que el cambio de proceso o equipo altere el alcance de las BPM (p. ej. se incluya un equipo para proceso a esterilización terminal, cuando el alcance de la certificación anterior era filtración esterilizante), se debe allegar certificación de BPM que avale el nuevo alcance. El certificado deberá ser emitido por la entidad regulatoria de un país de referencia en el marco del Decreto 335 de 2022, el cual debe venir consularizado y/o apostillado con su*

respectiva traducción oficial y cuya vigencia podrá ser verificada por esta Instituto a través de los links oficiales de las agencias sanitarias competentes de los otros países. En el caso de establecimientos ubicados en Colombia o aquellos en el exterior certificados directamente por el Invima, no será necesario allegar este documento, bastará con indicar el número de la resolución o certificado. (Aplica para las modalidades Importar y vender; Importar, envasar y vender o Importar, semielaborar y vender).

2. *Para excipientes obtenidos de fuentes que están en riesgo de transmitir encefalopatía espongiforme bovina/agentes de encefalopatía espongiforme transmisible (EEB / EET) (p.ej.: origen de rumiantes), información y evidencia de que el material no representa un riesgo potencial de EEB/EET. El certificado debe contemplar entre otros el nombre del fabricante, especie y tejidos de los que el material es obtenido, país de origen de los animales y declaración de que el material se puede utilizar.*
3. *Comparación entre las especificaciones de la materia prima del fabricante propuesto y el actualmente aprobado.*
4. *Especificaciones y certificados de análisis de la materia prima del fabricante propuesto, según corresponda a la modalidad del registro.*
5. *Si el excipiente cumple funciones de preservante en la formulación, deberá presentar una prueba que evalúe la eficacia microbiana y el contenido del preservante en el producto terminado.*
6. *Informe de análisis y evaluación del riesgo implementado, donde se identifique, cuantifiquen y tomen acciones sobre las impurezas generadas en el producto terminado por el cambio realizado, de acuerdo con las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia y podrá orientarse por documentos o guías internacionales sobre el tema en particular.*
7. *Diagrama de flujo y descripción detallada del proceso de fabricación (incluidos las etapas, equipos, parámetros y controles) con los cambios propuestos en el proceso de fabricación del producto intermedio y/o producto terminado, según aplique.*
8. *Descripción y análisis de datos en tres (3) lotes consecutivos a escala piloto y/o comercial del producto terminado, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación del estado previo y posterior al cambio.*
9. *Certificados de análisis o equivalente para el sistema envase cierre; en forma comparativa para el anterior y el nuevo proveedor.*
10. *Fórmula cuali-cuantitativa y fórmula del lote estandarizado (incluyendo aspectos como nombre y forma química (p.ej. sal, base, ácido, isómeros), cantidad, equivalencias entre sales, ácidos, ésteres, hidratos y sus formas base, categoría funcional de cada componente, solventes, gases, porcentajes, excesos).*
11. *Especificaciones de control de calidad de materias primas, producto en proceso y producto terminado (aplica para las modalidades Importar y vender e Importar, envasar y vender).*
12. *Para cambios en los parámetros y/o controles del proceso de manufactura del producto intermedio y/o producto terminado, debe allegar como parte de la justificación, la data histórica que justifique estadísticamente el cambio, cuando aplique.*
13. *Información sobre el equipo nuevo, con sus planos mecánicos y comparación de similitudes y diferencias en cuanto a principios de funcionamiento y especificaciones entre el equipo nuevo y el reemplazado, cuando aplique, para dar claridad a la modificación.*
14. *Datos de análisis de al menos tres (3) lotes consecutivos como mínimo a escala piloto industrial del producto terminado, correspondientes al proceso de fabricación previo y al proceso con los cambios solicitados, en formato de tabla comparativa que resuma los datos de los controles en proceso y las pruebas de liberación idealmente acompañado de un análisis estadístico. Sin embargo, si el cambio en el proceso corresponde a una etapa no crítica, la información solicitada puede provenir de al menos dos (2) lotes consecutivos como mínimo a escala piloto industrial del producto terminado.*
15. *Batch records de los lotes producidos mediante proceso de manufactura con los cambios propuestos, incluyendo especificaciones, resultados y soportes analíticos de controles de calidad de las materias primas, producto en proceso y producto terminado, así como certificados analíticos de los fabricantes de los materiales (materias primas, envases, empaques), evidencia de adquisición y certificado del o los estándares farmacopéicos o caracterización de estándares primarios y en caso de que se empleen estándares secundarios, incluir la información de trazabilidad, utilizados para la evaluación del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado. (Aplica para las modalidades Fabricar y vender e Importar, semielaborar y vender). Para el caso de la modalidad Fabricar y exportar, allegar especificaciones, resultados y soportes analíticos de controles de calidad de las materias primas y producto terminado, así como certificados analíticos del fabricante de las materias primas.*

16. *Protocolo/Informe de estabilidad post-aprobación actualizado del producto terminado de acuerdo con la modificación que está solicitando y carta de compromiso de la inclusión de lotes comerciales con el cambio solicitado en el programa de estabilidad, si los estudios allegados no se realizaron con lotes comerciales y/o si no cubren la totalidad de la vida útil propuesta.*
17. *Protocolo y/o informe de resultados de las pruebas de estabilidad del producto intermedio que soporten los tiempos de espera (holding times), en lotes de al menos escala piloto industrial, bajo las condiciones establecidas para el producto elaborado con el nuevo proceso de fabricación, cuando aplique.*
18. *Informe de estudios de estabilidad del producto en uso, reconstituido o diluido (realizados al inicio y final de la vida útil del producto sin reconstituir), de acuerdo con la legislación sanitaria vigente y podrá orientarse por documentos o guías internacionales sobre el tema en particular (cuando corresponda).*
19. *Datos de estabilidad natural en al menos tres (3) lotes industriales o como mínimo tamaño piloto industrial que soporten la vida útil solicitada para el producto con el cambio propuesto. Si no cuenta con estudios de estabilidad natural completos, se acepta la presentación de estudios acelerados y naturales que permitan proyectar la vida útil solicitada, para lo cual el titular del registro sanitario deberá contar con los resultados de estabilidad posteriores, de acuerdo con lo previsto en el parágrafo 2° del artículo 22 del Decreto 677 de 1995 o la norma que la modifique o sustituya. Se pueden presentar estudios de estabilidad natural para al menos dos (2) lotes, como mínimo de escala piloto industrial, cuando se trate de productos con IFAs conocidos.*
20. *Informes de validación del proceso o protocolo de validación (esquema) para tres lotes tamaño industrial.*
21. *Validación/Verificación o transferencia de metodologías de análisis para la evaluación del producto terminado (cuando aplique), de acuerdo con las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia o metodología propia, en caso de no ser farmacopéica; indicando claramente los cambios realizados al documento. Lo anterior, conforme a la normatividad vigente sobre la materia.*
22. *Adicionalmente, el interesado deberá presentar la siguiente documentación para medicamentos incluidos en el anexo técnico 2 (con sus actualizaciones) de la Resolución 1124 de 2016 o la norma que la modifique o sustituya y según los casos que aplique:*
 - a). *Modificación del tamaño de lote (diferentes al aumento del tamaño de lote en un factor de 10 comparado con el biolote o disminución del tamaño de lote):*
 - *Datos clínicos de apoyo o estudios de bioequivalencia o justificación para no presentar un nuevo estudio de Bioequivalencia de acuerdo con los lineamientos establecidos en la Resolución 1124 de 2016 o la norma que la modifique o sustituya.*
 - *Para formas farmacéuticas sólidas allegar datos del perfil de disolución, en el medio de liberación de rutina, en un mínimo de un lote representativo a escala de producción propuesto comparado con los resultados del biolote y los resultados de un lote a escala de producción del tamaño del lote actual. Adicionalmente, los datos sobre los siguientes dos lotes completos a escala de producción propuesto deben estar disponibles en caso de ser requeridos por Invima y se debe informar si no cumplen con los requisitos de similitud del perfil de disolución (f2). Para las formas farmacéuticas semisólidas (p.ej.: lociones, geles, cremas y ungüentos), que contengan el IFA en forma disuelta o no disuelta, se debe enviar datos comparativos in vitro sobre la difusión de la membrana (prueba de liberación de la membrana).*
 - b). *cambios en el proceso de manufactura:*
 - *Datos clínicos de apoyo o estudios de bioequivalencia o justificación para no presentar un nuevo estudio de bioequivalencia de acuerdo con los lineamientos establecidos en la Resolución 1124 de 2016 o la norma que la modifique o sustituya.*
 - *Discusión sobre el desarrollo del proceso de fabricación; cuando corresponda:*
 1. *Para formas farmacéuticas sólidas: pruebas comparativas in vitro, p.ej.: perfiles de disolución multipunto en el medio de liberación de rutina en un lote a escala de producción propuesto y comparación de los datos con los resultados del biolote y un lote del proceso de manufactura actual; el interesado deberá contar con datos sobre los siguientes dos lotes de producción, los cuales deben estar disponibles en caso de ser requeridos por Invima y se debe informar al instituto si están fuera de las especificaciones.*
 2. *Para formas de dosificación semisólidas no estériles que contienen el IFA en forma disuelta o no disuelta: difusión de membrana in vitro comparativa (prueba de liberación de membrana) en un lote a escala de producción y comparación de los datos con los resultados del biolote y un lote del proceso de manufactura anterior; el interesado deberá contar con datos sobre los próximos dos lotes de producción los cuales deben estar disponibles en caso de ser requeridos por Invima;*
 3. *Para productos líquidos en los que el IFA está presente en forma no disuelta imágenes microscópicas de partículas para verificar cambios visibles en la morfología y datos de distribución de tamaño comparativos.*

23. Presentar la(s) validación(es) analítica(s) que soporten los resultados obtenidos de perfiles de disolución, acorde con los lineamientos de las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia. También puede emplearse a modo orientativo guías internacionales de OMS o ICH (aplica para medicamentos incluidos en el anexo técnico 2 (con sus actualizaciones) de la Resolución 1124 de 2016 o la norma que la modifique o sustituya).

9.6. Cambios en roles

Descripción del cambio	Aspectos a tener en cuenta	Documentos soporte	Nivel de Riesgo
1. Adición o sustitución de acondicionador secundario/empacador.	1 a 3, 6	1 a 3, 25	Menor - automática
2. Adición o sustitución del fabricante del diluyente con registro sanitario en Colombia, cuando hace parte de la presentación de un producto para reconstituir.	3 a 8	1 a 4, 18, 24, 25	Menor - automática
3. Adición o sustitución del fabricante de un diluyente, sin registro sanitario en Colombia, que hace parte de la presentación de un producto para reconstituir.	3 a 6, 9 a 12, 17	1 a 4, 6 a 11, 15, 16, 18 a 21, 24, 25	Mayor
4. Adición o sustitución de un envasador del Producto Farmacéutico Terminado.	3,6, 9 a 14	1 a 4, 7, 8, 12, 14, 16 a 19, 21, 24, 25	Mayor
5. Adición o sustitución de fabricante del Producto Intermedio y/o Producto Farmacéutico Terminado.	3, 4, 6, 9 a 12, 15, 16	1 a 11, 13, 15 a 25	Mayor

Aspectos a tener en cuenta

1. Tener en cuenta que la dirección del acondicionador debe coincidir en los siguientes documentos: Solicitud expresa, contratos y en el certificado de BPM.
2. Los documentos públicos provenientes del exterior deben cumplir con lo establecido en el Código General del proceso, Artículo 251 (traducidos al español y apostillados para países que se encuentren en el convenio de la Haya, o consularizados y legalizados para los demás países) y tendrán la vigencia que el mismo documento especifique. En caso de que el documento no establezca dicho término, este se entenderá de un (1) año a partir de la fecha de expedición de este.
3. Cuando se solicita la adición de más de un establecimiento o rol, deberá presentar la documentación técnica requerida para cada uno de los establecimientos solicitados.
4. Entre los fabricantes no debe haber diferencias en la fórmula del producto, proceso de fabricación, controles del proceso y especificaciones del producto terminado. Si adicional a lo anterior hay cambios en el tamaño de lote y clases de equipos, podrá realizar la modificación en un mismo trámite dando cumplimiento a los requisitos establecidos para el cambio de proceso de manufactura.
5. Las especificaciones del producto reconstituido con el diluyente del nuevo fabricante deben corresponder a las previamente aprobadas.
6. Si derivado de la modificación se generan cambios en la composición, especificaciones, métodos de análisis, proceso de fabricación u otros, se debe presentar la modificación establecida para cada caso, según corresponda.
7. La solicitud expresa debe indicar el número de expediente, registro sanitario y nombre del producto (diluyente) registrado en Colombia.
8. Esta modificación la podrá realizar una vez cuente con la aprobación respectiva de la adición y/o sustitución de fabricante en el registro del producto terminado (diluyente).
9. El interesado está en la obligación de realizar los estudios de estabilidad natural con producto terminado en el cual se haya empleado materias primas provenientes del nuevo proveedor, así como contar con un programa permanente de determinación de estabilidad (estudios On-going) de acuerdo con lo establecido en la normatividad vigente (Decreto 677 de 1995 en el parágrafo 2 del artículo 22 y la Resolución 1160 de 2016 en el numeral 17.25 o las normas que los modifiquen o sustituyan). En caso de falla o incumplimiento de las especificaciones establecidas para los estudios en curso, deberá reportar de

inmediato el análisis y medidas tomadas ante el Instituto (p.ej.: retiro de producto, solicitud de modificaciones, etc.), e incluir la información respectiva como parte de la revisión del registro de lote dentro del marco de las BPM.

10. Si en los estudios de estabilidad acelerados se evidencian cambios significativos en los parámetros y especificaciones establecidos, la vida útil deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos.
11. Los informes y protocolos del estudio de estabilidad deberán estar en concordancia con la guía para el desarrollo y presentación de estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química establecida por la normatividad sanitaria vigente, farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia y podrán orientarse con guías internacionales de OMS e ICH.
12. La vida útil del producto será otorgada en función de los resultados de los estudios de estabilidad que se presenten dentro de la solicitud, en concordancia con la guía para el desarrollo y presentación de estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química establecida por la normatividad sanitaria vigente, las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia. y podrán orientarse con guías internacionales de OMS e ICH.
13. El contrato o documento equivalente con el envasador debe mencionar, según corresponda, quien es el responsable del almacenamiento de muestras de retención, batch record original, responsable de la liberación de los lotes de producto terminado, responsable de realizar los estudios de estabilidad y análisis de materias primas, incluyendo material de envase y empaque, análisis de producto en proceso y producto terminado, la realización de auditorías de calidad y la disposición de los rechazos (Resolución 1160 de 2016, Anexo No.1, Numeral 7; Decreto 677 de 1995, Artículo 24, literal c) o las normas que los modifiquen o sustituyan).
14. Si el nuevo envasador realiza actividades adicionales al proceso de envase (p.ej. control de calidad de granel o materiales de envase, análisis y/o liberación de producto terminado, estudios de estabilidad), deberá surtir la modificación correspondiente a "Cambios o adición o sustitución del sitio de realización de pruebas de control de calidad para Ingrediente Farmacéutico Activo, Producto Intermedio, Producto Terminado y/o Estudios de Estabilidad".
15. Tenga en cuenta que, para solicitar una modificación al registro sanitario de los medicamentos incluidos en el Anexo técnico 2 (con sus actualizaciones) de la Resolución 1124 de 2016 o la norma que la modifique o sustituya y debe contar con los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, conforme lo establecido en el literal ñ del artículo 22 del Decreto 677 de 1995, con concepto favorable de la Sala Especializada de Medicamentos – SEM (Dado que el estudio de bioequivalencia es un requisito para la obtención del registro sanitario nuevo). En caso de no contar con la aprobación de los estudios de Bioequivalencia debe surtir el trámite de evaluación farmacológica (estudios farmacocinéticos) ante la SEM previo a la solicitud de esta modificación.
16. Como parte de esta modificación podrá allegar los perfiles de disolución comparativos que soporten el impacto en el producto frente al cambio efectuado. Sin embargo, si se requiere presentar soportes clínicos o nuevos estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, el interesado deberá solicitar concepto de dicha información a la Sala Especializada de Medicamentos - SEM a través de un trámite independiente, previo a la solicitud de modificación.
17. La validación del proceso de manufactura del diluyente debe abarcar las etapas críticas del proceso (p.ej. esterilización y llenado aséptico).

Documentos soporte

1. *Contrato(s) o documento que demuestre la relación comercial entre el titular y el nuevo establecimiento según su rol, que permita individualizar y determinar las partes contratantes, indique las responsabilidades generales y específicas, objeto, nombre del producto y ubicación del establecimiento.*
2. *Matriz de roles actualizada en la que se especifique el nombre de cada parte involucrada, dirección, rol y responsabilidades (p.ej. fabricación del IFA, diluyente y/o PFT, envasado, liberación de PFT, acondicionamiento) de la instalación propuesta.*
3. *Certificado de BPM donde se declaró las áreas de manufactura, proceso de producción, forma farmacéutica, tipos de producto y/o producto específico, según corresponda. El certificado deberá ser emitido por la entidad regulatoria de un país de referencia en el marco del Decreto 335 de 2022, el cual debe venir consularizado y/o apostillado con su respectiva traducción oficial y cuya vigencia podrá ser verificada por esta Instituto a través de los links de las agencias sanitarias competentes de los otros países. En el caso de establecimientos ubicados en Colombia y/o aquellos en el exterior certificados directamente por el Invima, no será necesario allegar este documento, bastará con indicar el número de la resolución o certificado.*
4. *Certificado de venta libre o Certificado de producto farmacéutico (CVL o CPP) expedido por una autoridad sanitaria o el organismo acreditado en el país de origen para este fin conforme a lo establecido en la regulación vigente, en el que se declare el nuevo establecimiento y rol, cumpliendo con los requisitos para su validez (aplica para la modalidad Importar y vender e Importar, envasar y vender). El documento debe estar vigente al momento de la radicación.*

5. Declaración expresa del fabricante del producto, donde se indique a quién autoriza para importarlo (nombre y domicilio) y quién será el titular en Colombia (en caso de que no sea la misma compañía) o documento que justifique la relación entre el fabricante e importador y/o titular (aplica para las modalidades Importar y vender e Importar, envasar y vender).
 6. Fórmula cuali-cuantitativa y fórmula del lote estandarizado (incluyendo por ejemplo nombre y forma química (p.ej. sal, base, ácido, isómeros), cantidad, equivalencias entre sales, ácidos, ésteres, hidratos y sus formas base, categoría funcional de cada componente, solventes, gases, porcentajes, excesos).
 7. Diagrama de flujo y descripción detallada del proceso de fabricación o envasado, según aplique, (incluidos las etapas, parámetros y controles) con el nuevo establecimiento o rol, del producto intermedio y/o producto terminado, según aplique. En la modificación "Adición o sustitución del fabricante de un diluyente sin registros sanitario en Colombia", aplica únicamente para la modalidad Importar y Vender.
 8. Informe de análisis y evaluación del riesgo implementado, donde se identifique, cuantifiquen y tomen acciones sobre las posibles impurezas generadas en el producto terminado por el cambio realizado, de acuerdo con las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia y podrá orientarse por documentos o guías internacionales sobre el tema en particular.
 9. Especificaciones de control de calidad de materias primas (aplica para la modalidad Importar y vender e Importar, envasar y vender).
 10. Especificaciones de control de calidad del producto en proceso en la elaboración del diluyente/producto terminado (aplica para la modalidad Importar y vender e Importar, envasar y vender).
 11. Especificaciones de control de calidad de diluyente/producto terminado (aplica para la modalidad Importar y vender e Importar, envasar y vender).
 12. Especificaciones de control de calidad del producto en el proceso de envase (aplica para las modalidades Importar y vender e Importar, envasar y vender).
 13. Datos de análisis de tres (3) lotes piloto industrial o a escala de producción (o al menos dos lotes en caso de IFAs conocidos) del sitio propuesto, comparándolos con datos de los últimos tres (3) lotes comerciales del sitio anterior.
 14. Batch records de los lotes producidos con el nuevo envasador (tres (3) lotes piloto industrial o al menos dos (2) lotes en caso de IFAs conocidos), incluyendo especificaciones, resultados y soportes analíticos de controles de calidad de los materiales de envase y empaque, producto en proceso y producto terminado; así como certificados analíticos de proveedores de los materiales (materias primas, envases, empaques), evidencia de adquisición y certificado del o los estándares farmacopéicos o caracterización de primarios y en caso de que se empleen estándares secundarios, incluir la información de trazabilidad (aplica para las modalidades Fabricar y vender; Importar, semielaborar y vender; Importar envasar y vender).
 15. Batch records de los lotes del diluyente/producto terminado producidos por el nuevo fabricante (tres (3) lotes piloto industrial o al menos dos (2) lotes en caso de IFAs conocidos), incluyendo especificaciones, resultados y soportes analíticos de controles de calidad de las materias primas, producto en proceso y producto terminado, así como certificados analíticos de los fabricantes de los materiales (materias primas, envases, empaques), evidencia de adquisición y certificado del o los estándares farmacopéicos o caracterización de estándares primarios y en caso de que se empleen estándares secundarios, incluir la información de trazabilidad, utilizados para la realización de los respectivos análisis (aplica para las modalidades Fabricar y vender e Importar, envasar y vender).
- Para el caso de la modalidad Fabricar y exportar, allegar especificaciones, resultados y soportes analíticos de controles de calidad de las materias primas y producto terminado, así como certificados analíticos del fabricante de las materias primas.
16. Protocolo/Informe de estabilidad post-aprobación actualizado de acuerdo con la modificación que está solicitando y carta de compromiso de la inclusión de lotes comerciales con el cambio solicitado en el programa de estabilidad, si los estudios allegados no se realizaron con lotes comerciales y/o si no cubren la totalidad de la vida útil propuesta.
 17. Protocolo y/o informe de resultados de las pruebas de estabilidad del producto intermedio que soporten los tiempos de espera (holding times), en lotes de al menos escala piloto industrial, bajo las condiciones de transporte antes del envase y/o bajo las condiciones establecidas para el producto elaborado con el nuevo fabricante, cuando aplique.
 18. Informe de estudios de estabilidad del producto en uso, reconstituido o diluido (realizados al inicio y final de la vida útil del producto terminado), de acuerdo con la legislación sanitaria vigente y, se podrá orientar en documentos de referencia internacional (cuando aplique). Para el caso de "Adición o cambio de fabricante

de diluyente”, estos estudios se deben realizar en el producto terminado que se va a reconstituir con el diluyente elaborado por el nuevo fabricante.

19. Datos de estabilidad natural en al menos tres (3) lotes industriales o como mínimo tamaño piloto industrial que soporten la vida útil solicitada para el producto con el cambio propuesto. Si no cuenta con estudios de estabilidad natural completos, se acepta la presentación de estudios acelerados y naturales que permitan proyectar la vida útil solicitada, para lo cual el titular del registro sanitario deberá contar con los resultados de estabilidad posteriores, de acuerdo con lo previsto en el parágrafo 2° del artículo 22 del Decreto 677 de 1995 o la norma que la modifique o sustituya. Se pueden presentar estudios de estabilidad natural para al menos dos (2) lotes, como mínimo de escala piloto industrial, cuando se trate de productos con IFAs conocidos.
20. Validación/verificación o transferencia de metodologías de análisis para la evaluación del diluyente/producto terminado (cuando aplique), de acuerdo con las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia o metodología propia, en caso de no ser farmacopéica; indicando claramente los cambios realizados al documento. Lo anterior, conforme a la normatividad vigente sobre la materia.
21. Informes de validación del proceso o protocolo de validación (esquema) para tres (3) lotes con el nuevo fabricante / envasador. Para adición o cambio de fabricante de productos incluidos en el Anexo técnico 2 (con sus actualizaciones) de la Resolución 1124 de 2016 o la norma que la modifique o sustituya, la validación del proceso debe incluir la disolución comparativa con los resultados del biolote con cálculo de f_2 según corresponda.
22. Adicionalmente el interesado deberá presentar la siguiente documentación para medicamentos incluidos en el anexo técnico 2 (con sus actualizaciones) de la Resolución 1124 de 2016 o la norma que la modifique o sustituya:
 - Datos sobre pruebas de disolución comparativas en el medio de liberación de rutina, con demostración de la similitud de los perfiles de disolución entre el biolote y un lote a escala de producción de cada uno de los sitios de fabricación, actual y propuesto; con el compromiso de allegar perfiles de disolución en dos lotes más a escala de producción.
23. Presentar la(s) validación(es) analítica(s) que soporten los resultados obtenidos de perfiles de disolución, acorde con los lineamientos de las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia. También puede emplearse a modo orientativo guías internacionales de OMS o ICH (aplica para medicamentos incluidos en el anexo técnico 2 (con sus actualizaciones) de la Resolución 1124 de 2016 o la norma que la modifique o sustituya).
24. Allegar artes de material de envase y empaque/Información para prescribir/Inserto (según aplique), de la presentación del producto terminado, ajustados conforme a lo requerido en la presente modificación y acorde a la normatividad vigente, sin modificar los textos previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando lo relacionado con la modificación solicitada.
25. Solicitud de agotamiento de materiales de envase y empaque o producto terminado, si derivado de la modificación aplica.

9.7. Cambios en control de calidad y/o especificaciones

Descripción del cambio	Aspectos a tener en cuenta	Documentos soporte	Nivel de Riesgo
1. Exclusión de sitios de pruebas de control de calidad para el fabricante del Ingrediente farmacéutico activo, Producto Intermedio, Diluyente y/o Producto farmacéutico terminado.	1	1, 5	Menor – notificación de novedad
2. Cambios, adición o sustitución del sitio de realización de pruebas de control de calidad para Ingrediente Farmacéutico Activo, Producto Intermedio, Producto Terminado y/o Estudios de Estabilidad.	5	2 a 5	Menor - automática
3. Actualización en las especificaciones de calidad de los excipientes o un componente del sistema de envase que no esté en contacto directo con el producto terminado, conforme a las farmacopeas.	2 a 4	6	Menor - notificación de novedad

4. Actualización de especificaciones y/o metodologías analíticas para el Ingrediente Farmacéutico Activo, diluyente y/o producto terminado (pruebas de liberación y estabilidad), conforme a las farmacopeas.	2 a 4, 6, 7, 9, 10, 22	7 a 11, 13, 14	Menor - automática
5. Actualización de especificaciones y/o metodologías analíticas para el Ingrediente Farmacéutico Activo, excipientes, diluyente, producto intermedio y/o producto terminado (pruebas de liberación y estabilidad), no farmacopéicos.	6, 8, 10 a 22	7 a 12, 14, 15	Moderado

Aspectos a tener en cuenta

1. Debe existir al menos un rol aprobado en el registro sanitario que supla las actividades del o los roles a excluir.
2. Si el cambio obedece a solventes residuales, los criterios de aceptación deben estar dentro de los límites establecidos en las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia y podrá basarse en las Guías ICH, según corresponda.
3. Recuerde mantener actualizada la documentación interna como procedimientos operativos estándar, en función de la presente modificación.
4. Las especificaciones y metodologías de análisis se deben mantener actualizadas de acuerdo con lo establecido el Artículo 95 del Decreto Ley 2106 de 2019 o la norma que lo sustituya o modifique.
5. Tenga presente que para evidenciar el cumplimiento de BPL puede allegar, certificado de una autoridad regulatoria competente.
6. Si el diluyente tiene registro sanitario en Colombia, deberá realizar la modificación de actualización de especificaciones y/o metodologías analíticas en el expediente del mismo.
7. Para la actualización de especificaciones y/o metodologías farmacopéicas, se debe indicar el nombre, edición y número de monografías de la farmacopea oficialmente aceptadas en Colombia y empleada en este caso. Si la farmacopea, relaciona varios métodos, es necesario indicar cuál de ellos se emplea; así como complementar la información en relación con la preparación de muestras, factores de dilución y cálculos, cuando estas no lo especifiquen.
8. Se podrán aceptar técnicas analíticas diferentes a las contenidas en las farmacopeas oficialmente aceptadas en el país, siempre y cuando, el interesado presente la validación respectiva en la que se demuestre la equivalencia al método farmacopéico y sea aprobada por este Instituto. Sin embargo, si apareciera una diferencia, o en el caso de controversia, sólo el resultado obtenido mediante el procedimiento y/o método dado en la farmacopea será el concluyente (Parágrafo, Artículo 95, Decreto Ley 2106 de 2019 o la norma que la modifique o sustituya).
9. Los cambios de especificaciones y/o metodologías de análisis para el ingrediente farmacéutico activo, producto terminado o diluyente, deben corresponder a la última edición vigente de la monografía de la farmacopea oficialmente aceptada en el país, que se tome como referencia.
10. Si el cambio obedece a parámetros contemplados en los capítulos o advertencias generales de las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia y/o bajo estándares internacionalmente aceptados para el análisis correspondiente (p.ej., impurezas elementales, solventes residuales), los criterios de aceptación que apliquen deben estar dentro de los límites establecidos en los documentos de referencia previamente citados.
11. Tenga en cuenta que para solicitar una modificación al registro sanitario de los medicamentos incluidos en el anexo técnico 2 (con sus actualizaciones) de la Resolución 1124 de 2016 o la norma que la modifique o sustituya, debe contar con los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, conforme lo establecido en el literal ñ del artículo 22 del Decreto 677 de 1995, con concepto favorable de la Sala Especializada de Medicamentos – SEM (Dado que el estudio de bioequivalencia es un requisito para la obtención del registro sanitario nuevo). En caso de no contar con la aprobación de los estudios de Bioequivalencia debe surtir el trámite de evaluación farmacológica (estudios farmacocinéticos) ante la SEM previo a la solicitud de esta modificación.
12. Para la validación de los métodos (p.ej. cuantificación del activo, disolución, impurezas y/o productos de degradación), estos deben venir totalmente validados de acuerdo con los lineamientos de los capítulos y advertencias generales de las monografías oficialmente aceptadas en Colombia.
13. Las metodologías analíticas establecidas por el fabricante del medicamento, deberán incluir la descripción detallada de todos los ensayos que se realicen y sus especificaciones. Las pruebas realizadas deben ser adecuadas para la forma farmacéutica del medicamento y para el o los Ingredientes activos Farmacéuticos.
14. Si el cambio corresponde a las metodologías analíticas, los procedimientos nuevos o modificados deben mantener o mejorar la precisión, exactitud, especificidad, sensibilidad, entre otros parámetros del método.

15. Los cambios realizados en las especificaciones y/o metodologías, deben obedecer a exigencias en lineamientos internacionales o actualizaciones de las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia y no con el fin de ajustar el cumplimiento de límites o parámetros del producto terminado por eventos inesperados, problemas recurrentes, problemas relacionados con la estabilidad del producto o desviaciones de las condiciones con las que fue aprobado el registro sanitario, que puedan implicar riesgos adicionales.
16. El ajuste en las especificaciones debe mantener el mismo o un mejor perfil de impurezas y de calidad del IFA y/o producto terminado.
17. En el caso en que la actualización de los límites de las especificaciones de los excipientes, ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado, tengan un impacto en los controles en proceso establecidos; deberá realizar la modificación correspondiente para tal fin.
18. El criterio de aceptación y nivel de tolerancia de la especificación a estrechar, debe encontrarse dentro del rango de aceptación aprobado previamente.
19. Cuando el cambio corresponda a la eliminación de un ensayo, debe demostrarse que es redundante con otra prueba o que este ya no se exige en las farmacopeas vigentes oficialmente aceptadas en Colombia.
20. Tenga en cuenta que el cambio en las especificaciones no debe afectar la funcionalidad en el caso de excipientes, ni tener un impacto negativo en la calidad del producto terminado.
21. Si el cambio solicitado involucra otro cambio no relacionado, debe presentar la modificación establecida para tal fin.
22. Los documentos soporte de los ítems 8, 9 y 10 aplicara para aquellas situaciones en las cuales el cambio de especificaciones y/o metodología analítica, impacten las condiciones de estabilidad inicialmente aprobadas.

Documentos soporte

1. Declaración del titular o fabricante indicando el sitio a excluir, la justificación y quien será el encargado de llevar a cabo esa actividad en adelante.
2. Certificado de existencia y representación legal del o los nuevos establecimientos en donde se vayan a realizar las pruebas de control de calidad. Si el establecimiento se encuentra registrado en Colombia no será necesario adjuntar este documento.
3. Documento soporte con la evidencia de que la nueva compañía es idónea para realizar pruebas de control de calidad y cumple con Buenas Prácticas de Laboratorio. Este puede ser respaldado por el certificado de BPM si menciona la capacidad para realizar estas pruebas de calidad.
4. Contrato(s) o documento que demuestre la relación comercial entre el titular y el nuevo establecimiento según su rol, que permita individualizar y determinar las partes contratantes, indique las responsabilidades generales y específicas, objeto, nombre del producto y ubicación del establecimiento.
5. Matriz de responsabilidades actualizada que especifique el nombre de los roles, dirección y responsabilidades.
6. Actualización de especificación con certificado de análisis de los excipientes y/o materiales, los mismos deberán allegarse en la documentación interna del sistema de calidad del fabricante. En el caso de productos importados, presentar las respectivas especificaciones.
7. Documentos que demuestren la consistencia de los resultados de análisis con el uso de la nueva especificación y/o metodología analítica, p.ej. certificados de análisis o reporte de análisis, con una tabla resumen de los resultados obtenidos.
8. Protocolo/Informe de estabilidad post-aprobación actualizado del producto terminado de acuerdo con la modificación que está solicitando y carta de compromiso de la inclusión de lotes comerciales con el cambio solicitado en el programa de estabilidad, si los estudios allegados no se realizaron con lotes comerciales y/o si no cubren la totalidad de la vida útil propuesta, cuando aplique.
9. Informe de estudios de estabilidad del producto en uso, reconstituido o diluido de acuerdo con la legislación sanitaria vigente y podrá orientarse por documentos o guías internacionales sobre el tema en particular (si derivado de la modificación de especificaciones del diluyente y/o producto terminado se impacta la estabilidad en uso), cuando aplique.
10. Datos de estabilidad natural en al menos tres (3) lotes industriales o como mínimo tamaño piloto industrial que soporten la vida útil solicitada para el producto con el cambio propuesto. Si no cuenta con estudios de estabilidad natural completos, se acepta la presentación de estudios acelerados y naturales que permitan proyectar la vida útil solicitada, para lo cual el titular del registro sanitario deberá contar con los resultados de estabilidad posteriores, de acuerdo a lo previsto en

el párrafo 2° del artículo 22 del Decreto 677 de 1995 o la norma que la modifique o sustituya. Se pueden presentar estudios de estabilidad natural para al menos dos (2) lotes, como mínimo de escala piloto industrial, cuando se trate de productos con IFAs conocidos, cuando aplique.

11. Descripción detallada de las especificaciones y/o metodologías analíticas actualizadas.
12. Datos que demuestren la equivalencia entre la metodología analítica actualmente aprobada y la propuesta.
13. Información que demuestre la verificación del ensayo farmacopéico.
14. Informe de validación/verificación de la o las metodologías analíticas conforme a los lineamientos de los capítulos/avisos/advertencias generales de las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia, según corresponda. Lo anterior, conforme a la normatividad vigente sobre la materia.
15. Adicionalmente el interesado deberá presentar la siguiente documentación para medicamentos incluidos en el Anexo técnico 2 (con sus actualizaciones) de la Resolución 1124 de 2016 o la norma que la modifique o sustituya:

-Para cambios (adición, reemplazo o ampliación) de los criterios de aceptación del tamaño de partícula y polimorfo de las especificaciones del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) por parte de un fabricante de producto terminado:

-Para cambios en los criterios de tamaño de partícula de un IFA insoluble o cuando el tamaño de partícula es crítico, se debe allegar evidencia de que el cambio no afecta las propiedades de liberación *In vitro* y la biodisponibilidad del producto farmacéutico terminado (PFT). Adicionalmente, se debe proporcionar perfiles de disolución comparativos (en tres medios que cubran el rango fisiológico (pH 1,2 o (HCl 0,1N), 4,5 y 6,8) sin surfactante) para un lote de PFT fabricado con un IFA que cumpla con los criterios propuestos (solicitados) vs. un lote de PFT fabricado con un IFA que cumpla con los criterios actualmente aceptados vs. datos del biolote. Si el medio de disolución de rutina contiene un tensioactivo, el solicitante deberá allegar consulta al Invima.

- Para cambios en el polimorfo de un IFA insoluble, el solicitante debe comunicarse con el Invima antes de iniciar cualquier investigación.

9.8. Cambios en estándares

Descripción del cambio	Aspectos a tener en cuenta	Documentos soporte	Nivel de Riesgo
1. Cambio de un estándar in-house a uno farmacopéico empleados en el análisis del Ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado.	1 a 3	1 a 3	Menor - notificación de novedad
2. Actualización en el estándar in-house en relación a sus especificaciones y/o metodologías analíticas.	4 a 6	4 a 6	Moderado

Aspectos a tener en cuenta

1. Tener en cuenta que, si con el cambio de estándar surge una nueva monografía o cambia la existente, los ajustes en especificaciones y metodologías analíticas del Ingrediente farmacéutico activo, excipientes y producto terminado deberán someterse a través de la modificación destinada para tal fin (según aplique).
2. Tener en cuenta que al emplear un método farmacopéico, el estándar a utilizar debe corresponder a un estándar fabricado por la misma farmacopea del método.
3. Recuerde tener disponibles los informes de validación o verificación de los parámetros de las metodologías analíticas que se vean afectados con el cambio del estándar, si aplica.
4. Los informes y/o protocolos allegados deben estar de acuerdo con los lineamientos de los capítulos y advertencias generales de las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia y podrán orientarse con las Guías ICH.
5. Si la actualización de la especificación o metodología analítica se realiza para alinear un ensayo o procedimiento general establecido por una farmacopea, indique la edición y capítulo de la farmacopea empleada.
6. Recuerde mantener las validaciones o verificaciones de las metodologías actualizadas, de acuerdo con el cambio solicitado en el presente trámite.

Documentos soporte

1. *Ficha técnica del estándar farmacopéico.*
2. *Certificado analítico del estándar farmacopéico (en el cual se constate información como número de lote, fecha de vencimiento, potencia y condiciones de almacenamiento).*
3. *Evidencia de adquisición de los estándares de referencia primarios (farmacopéicos) vigentes, objeto de esta modificación.*
4. *Documento que soporte la justificación del cambio / actualización en la especificación del estándar In-house.*
5. *Descripción de la metodología analítica a emplear (si aplica).*
6. *Caracterización de los estándares in-house, respecto a sus propiedades físicas y químicas, pureza e impurezas, bajo las nuevas especificaciones y/o metodologías propuestas, junto con sus respectivos soportes y certificados de análisis.*

9.9. Cambios en sistema envase cierre

Descripción del cambio	Aspectos a tener en cuenta	Documentos soporte	Nivel de Riesgo
1. Actualización de especificaciones para el sistema envase cierre del diluyente y/o producto terminado, en contacto directo con el producto.	1 a 8	3 a 5, 13	Moderado
2. Adición o cambio de presentaciones y/o sistema envase / cierre de producto terminado (incluyendo el diluyente) que requieren estudios de estabilidad.	5, 6, 9 a 23	1, 2, 6 a 15	Mayor

Aspectos a tener en cuenta

1. *Un cambio en la especificación y/o método de análisis para el sistema envase cierre que implique o corresponda a cambios en la dimensión o forma, estructura, composición, color y/o proceso de esterilización, deberá realizarse como la modificación: "Adición o cambio de presentaciones comerciales y/o sistema envase/cierre de producto terminado que requieren estudios de estabilidad".*
2. *Cuando el cambio corresponda a una eliminación de una prueba debe demostrarse que es redundante con otra prueba o ya no es exigida por las farmacopeas vigentes oficialmente aceptadas en Colombia.*
3. *Tenga en cuenta que el cambio en las especificaciones no puede afectar la funcionalidad del sistema envase cierre y tampoco tener un impacto en la calidad del producto terminado.*
4. *Si el cambio corresponde a la adición de una prueba, tenga en cuenta que este debe obedecer a exigencias en lineamientos internacionales o actualizaciones de las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia y no con el fin de ajustar el cumplimiento de límites o parámetros del producto terminado por eventos inesperados, problemas recurrentes, problemas relacionados con la estabilidad del producto o desviaciones de las condiciones con las que fue aprobado el registro sanitario, que puedan implicar riesgos adicionales.*
5. *Los informes y protocolos del estudio de estabilidad deberán estar en concordancia con la guía para el desarrollo y presentación de estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química establecida por la normatividad sanitaria vigente, farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia y podrán orientarse con guías internacionales de la OMS e ICH.*
6. *Tenga en cuenta que deberá completar los estudios de estabilidad natural hasta tiempo final de vida útil. En caso de falla o incumplimiento de los parámetros establecidos para los estudios en curso, deberá reportar el análisis y medidas tomadas ante el Instituto.*
7. *En caso de que el cambio de especificación no tenga impacto o afecte la estabilidad del producto, no será necesario allegar los estudios de estabilidad; sin embargo, se requiere allegar la respectiva justificación.*

8. Esta modificación aplica para cambio en el sistema envase cierre en contacto directo con el producto. Para el caso de cambios de elementos en el sistema envase cierre que NO tengan contacto directo con el producto, remitirse al numeral 9.7.
9. Tenga en cuenta que las modificaciones propuestas en la adición de presentaciones comerciales o cambio en el sistema de envase cierre, deben estar técnicamente sustentadas y deben reflejar que el producto terminado mantiene las características de calidad, seguridad y eficacia previamente establecidas.
10. Es suficiente que se presente un único diseño de material de envase y empaque por producto, uno para presentación comercial y uno para la muestra médica, en los cuales se incluyan los pantones (consultar normatividad y guía de etiquetas de medicamentos vigentes emitida por el Invima).
11. Las nuevas presentaciones del producto no deben corresponder a promociones u otras estrategias publicitarias.
12. Esta modificación no contempla la adición de presentaciones por cambio en el diluyente, dicho cambio se debe presentar como una modificación de cambios en los excipientes y composición del producto terminado.
13. El nuevo sistema de envase / cierre o presentación no debe impactar la seguridad y uso del medicamento. Si se trata de productos antimicrobianos o anticonceptivos, la presentación de muestra médica solicitada debe corresponder al tratamiento completo, con miras a evitar los riesgos de resistencia y complicaciones ocasionadas por tratamientos incompletos e inadecuados (concentración, duración de tratamiento y frecuencia de administración). Si el producto terminado es un medicamento de control especial, la presentación a incluir no puede corresponder a muestra médica.
14. Si en los estudios de estabilidad acelerados se evidencian cambios significativos en los parámetros y especificaciones establecidos, la vida útil deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos.
15. La vida útil del producto será otorgada en función de los resultados de los estudios de estabilidad que se presenten dentro de la solicitud, en concordancia con la guía para el desarrollo y presentación de estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química establecida por la normatividad sanitaria vigente las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia. y podrán orientarse con guías internacionales de la OMS e ICH.
16. Si la presentación a ajustar cuenta con un dispositivo médico, consulte la sección "8 Documentos soporte y aspectos generales a tener en cuenta para todas las modificaciones" en la presente guía.
17. La aplicación del cambio en el proceso de fabricación dentro de esta modificación sólo está asociada a la etapa de envasado siempre que exista relación con la nueva presentación. Para otros cambios en el proceso de fabricación o cambio de fabricante se debe presentar la modificación establecida para tal fin.
18. La descripción de la presentación a adicionar o cambiar debe detallar el tipo de materiales de envase, empaque y accesorios que acompañan al producto terminado (p.ej. cuchara o copa dosificadora).
19. Si el cambio de presentación involucra cambio en el tamaño de lote estándar, debe presentar la modificación establecida para tal fin.
20. Si el cambio del sistema envase-cierre impacta el alcance de la certificación de BPM, previo a someter la modificación de envase, el interesado debe contar con la certificación que avale los cambios respectivos.
21. Los cambios de envase que no demuestren una protección equivalente o superior en comparación con el sistema envase-cierre actual, no serán aceptados por el impacto que puedan tener sobre el producto a comercializar.
22. Cuando el registro sanitario incluye más de un fabricante del producto terminado, deberá presentar la documentación técnica que aplique, para cada uno de los fabricantes aprobados.
23. Si el medicamento requiere mantenerse bajo cadena de frío, el interesado debe contar con los datos y soportes correspondientes, pues es importante que se evalúe el impacto de las excursiones de temperatura. Tener en cuenta que en el informe del estudio se describan las excursiones que exceden por más de 24 horas las tolerancias definidas y la evaluación de los efectos en el producto.

Documentos soporte

1. Solicitud de IUM para las nuevas presentaciones del producto. En caso de que las presentaciones anteriormente aprobadas no posean IUM, solicitarlo igualmente para estas.

2. *Allegar la información técnico legal que avale los dispositivos médicos en combinación con el medicamento (si aplica) para cada presentación, de acuerdo con la normatividad sanitaria vigente.*
3. *Especificaciones actualizadas para el sistema de cierre en un formato tabular, comparativo antes y después del cambio propuesto.*
4. *Plano mecánico e información sobre descripción de la composición del material del sistema envase/cierre.*
5. *Resultados o certificados de análisis del sistema de envase/cierre del diluyente y/o producto terminado. En el caso de productos importados, presentar las respectivas especificaciones.*
6. *Para el caso de un nuevo sistema envase / cierre deberá aportar información sobre descripción de la composición del material de envase / cierre, plano mecánico, especificaciones de calidad y certificados de análisis.*
7. *Justificación y soportes técnicos de la evaluación del impacto del cambio en el proceso y la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado, incluyendo datos de la aptitud del sistema envase cierre (p.ej. prueba de lixiviables y extractables, permeabilidad, efecto de la luz, humedad) que demuestren una protección equivalente o superior en comparación con el sistema envase-cierre actual.*
8. *Actualización de especificaciones de calidad (físicoquímicas y microbiológicas), metodología de análisis y si aplica validación de la técnica analítica, si con el cambio estas se vieron afectadas.*
9. *Descripción del proceso de fabricación (incluidos parámetros y procesos) de la etapa impactada por la modificación, cuando aplique.*
10. *Datos en lotes del producto terminado, correspondientes al estado previo y posterior al cambio, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación.*
11. *Protocolo/Informe de estabilidad post-aprobación actualizado de acuerdo con la modificación que está solicitando y carta de compromiso de la inclusión de lotes comerciales con el cambio solicitado en el programa de estabilidad, si los estudios allegados no se realizaron con lotes comerciales y/o si no cubren la totalidad de la vida útil propuesta.*
12. *Informe de estudios de estabilidad del producto en uso o reconstituido (realizados al inicio y final de la vida útil del producto sin reconstituir), de acuerdo con la legislación sanitaria vigente y podrá orientarse por documentos o guías internacionales sobre el tema en particular (cuando corresponda).*
13. *Datos de estabilidad natural en al menos tres (3) lotes industriales o como mínimo tamaño piloto industrial que soporten la vida útil solicitada para el producto con el cambio propuesto. Si no cuenta con estudios de estabilidad natural completos, se acepta la presentación de estudios acelerados y naturales que permitan proyectar la vida útil solicitada, para lo cual el titular del registro sanitario deberá contar con los resultados de estabilidad posteriores, de acuerdo con lo previsto en el parágrafo 2° del artículo 22 del Decreto 677 de 1995 o la norma que la modifique o sustituya. Se pueden presentar estudios de estabilidad natural para al menos dos (2) lotes, como mínimo de escala piloto industrial, cuando se trate de productos con IFAs conocidos.*
14. *Artes de material de envase y empaque/Información para prescribir/Inserto (según aplique), sin modificar la información y diseño previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando el cambio relacionado con la modificación solicitada, cuando aplique.*
15. *Solicitud de agotamiento de materiales de envase y empaque o producto terminado, si derivado de la modificación aplica.*

9.10. Cambios asociados a la vida útil del Ingrediente farmacéutico activo*, producto Intermedio y producto farmacéutico terminado.

Descripción del cambio	Aspectos a tener en cuenta	Documentos soporte	Nivel de Riesgo
1. Cambios mayores en el protocolo de estabilidad post-aprobación cuando no estén asociados a otra modificación.	1 a 3	1 a 4	Moderado
2. Reducción en la vida útil.	4, 5, 8, 9	5 a 9, 11 a 13	Menor - automático
3. Aumento en la vida útil.	4, 5, 8, 9	7 a 10, 12 a 13	Moderado
4. Cambios en las condiciones de almacenamiento.	6, 8, 9	7 a 9, 12 a 13	Moderado

5. Reporte de los estudios de estabilidad natural concluidos a fin de vida útil.	4, 7, 9	14	Menor - notificación de novedad
6. Reporte de Estudios de Estabilidad del Ingrediente Farmacéutico Activo*.	7	15	Moderado

* Aplica una vez entre en vigencia la Resolución 3157 de 2018 o la norma que lo modifique o lo sustituya

Aspectos a tener en cuenta

1. El protocolo de post-aprobación deben estar en concordancia con la guía para el desarrollo y presentación de estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química establecida por la normatividad sanitaria vigente, las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia y podrán orientarse con guías internacionales de la OMS e ICH en materia de estabilidad de medicamentos de síntesis química.
2. Los cambios en el protocolo de estabilidad podrían obedecer entre otros a: Cambios en la frecuencia de muestreo, número de muestras empleadas, diseño del estudio, tamaños de lotes a evaluar.
3. Esta modificación no incluye cambio de vida útil o condiciones de almacenamiento por cuanto el protocolo está contemplado en los documentos soporte asociada a esta solicitud.
4. Tener en cuenta que el sistema envase cierre y condiciones de almacenamiento deben ser las mismas que a la fecha se encuentran aprobadas por la autoridad sanitaria.
5. Si requiere hacer cambios adicionales al objeto de esta modificación en la información y/o diseño de los artes de material de envase y empaque/Información para prescribir/Inserto (según aplique), debe realizar la modificación correspondiente para tal fin.
6. Tenga en cuenta que los estudios de estabilidad natural allegados deberán corresponder a las condiciones modificadas, cubrir el tiempo de vida útil y sistema envase cierre aprobados para el producto y cumplir con lo establecido en la guía de estabilidad vigente, farmacopeas oficiales y guías internacionales de la OMS e ICH en materia de estabilidad de medicamentos de síntesis química. En caso de que aplique cambio del sistema envase cierre del producto, debe presentar la modificación correspondiente.
7. Tenga en cuenta que los estudios de estabilidad natural allegados deberán cubrir la totalidad del tiempo solicitado y cumplir lo establecido en las normas vigentes que regulen los estudios de estabilidad.
8. Las modificaciones de esta sección incluyen el producto diluido y/o reconstituido que hacen parte del producto terminado, al igual que la estabilidad en uso.
9. A efectos de estudios de estabilidad y vida útil de Gases Medicinales, sus modificaciones se realizarán de acuerdo a lo establecido por el Ministerio de Salud y Protección Social, en el acto administrativo particular expedido que regule la materia.

Documentos soporte

1. Carta del fabricante en la que manifieste que los cambios registrados en el protocolo no obedecen a modificaciones de aspectos que requieren evaluación previa (p.ej. especificaciones, fabricante, fórmula cuali-cuantitativa, técnicas analíticas, entre otras); en caso de serlo, deberá indicar los números de las resoluciones por las cuales fueron aprobados estos previamente por el INVIMA.
2. Compromiso de culminación aplicando el nuevo protocolo para los lotes de estabilidad en curso y lotes On-going.
3. Protocolo de estabilidad post- aprobación actualizado.
4. Justificación y soportes técnicos del cambio en el protocolo de estabilidad (p.ej.: data de estabilidad histórica).
5. Documento que soporte la justificación del cambio en la vida útil del Ingrediente Farmacéutico Activo, producto intermedio, reconstituido, diluido, en uso y/o producto terminado. (p.ej.: data histórica de lotes On-going, revisión anual, estudios realizados, protocolos utilizados, resultados obtenidos, entre otros). Para el caso de gases medicinales altamente estables, la justificación solicitada en este documento soporte podrá acogerse a lo dispuesto en la Resolución 1497 de 2023 o sus modificaciones, respecto de la vida estándar de 24 meses, sin para ello requerir de cualquier otro documento soporte al respecto.
6. Resultados de análisis dentro del programa de estabilidad de lotes bajo las condiciones previamente aprobadas.

7. Protocolo de estabilidad actualizado y compromiso de estabilidad, con su debida justificación.
8. Informe y resultados de las pruebas de estabilidad del Ingrediente Farmacéutico Activo, producto intermedio y/o producto terminado, en al menos tres lotes a escala industrial, bajo las condiciones establecidas para el producto que soporten la nueva vida útil propuesta. Para producto reconstituido, diluido y en uso, esta información se debe presentar en al menos dos lotes.
9. Informe de estudios de estabilidad del producto reconstituido o estabilidad en uso, realizados en el tiempo final de la vida útil propuesta para el producto terminado (cuando aplique).
10. Datos que demuestren que la extensión de la vida útil del intermedio no tiene un impacto negativo en la calidad del ingrediente farmacéutico activo y/o el producto terminado, si aplica.
11. Análisis de causa-raíz e informe de las acciones correctivas realizadas o propuestas sobre el producto que ya se encuentra fabricado o en el mercado, cuando la reducción de la vida útil se deriva de un problema de calidad (p.ej. problemas derivados de la fabricación o estabilidad, etc.).
12. Los artes deben corresponder a un único diseño actualizado (incluyendo, cuando aplique, Información para prescribir/Inserto), deben incluir los pantones y estar conforme al Decreto 677 de 1995 o las normas que lo complementen o sustituyan, sin modificación en los textos previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando lo relacionado con la modificación solicitada (cuando aplique).
13. Solicitud de agotamiento de materiales de envase y empaque o producto terminado, si aplica derivado de la modificación.
14. Estudio de estabilidad natural finalizado que soporte el tiempo de vida útil otorgado, bajo las condiciones actualmente aprobadas. Este debe corresponder al complemento de la data de los lotes registrados (lotes que reposan en el dossier), con los cuales el Instituto otorgó la vida útil al medicamento.
15. Estudio de estabilidad natural que soporte el tiempo de vida útil solicitado bajo las condiciones establecidas en la Resolución 3157 de 2018 (referentes a lotes, frecuencias y sistemas de envase, entre otros).

9.11. Cambios asociados al etiquetado

Descripción del cambio	Aspectos a tener en cuenta	Documentos soporte	Nivel de Riesgo
1. Cambios en el diseño de los artes, que no modifiquen el contenido de los textos (color, tamaño y tipo de letra, distribución de textos).	1 a 4, 7, 14	1, 2, 3	Menor - automática
2. Cambios en la protección para la caja precut. Cambio en el tamaño de la caja. Cambio, adición o eliminación de textos que correspondan a información de otros países y que no afecte lo requerido en Colombia. Cambio, adición o eliminación de símbolos asociados a reciclaje	1, 5, 7	1	Menor - notificación de novedad
3. Cambios en textos por correcciones tipográficas / ortográficas.	1, 4, 7	1	Menor - notificación de novedad
4. Cambio, adición o eliminación de gráficos o símbolos de marcas registradas (®, © y ™), logos de tipo comercial, textos para denominar lote, fecha de vencimiento y fecha de fabricación del producto, información de roles no incluidos en el registro sanitario.	1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 14	1, 2, 3	Menor - automática
5. Actualización del código QR en etiquetado, referente a la información de Calidad.	13	1	Menor - notificación de novedad
6. Actualización de Información para prescribir e insertos por cambios en aspectos de calidad previamente aprobados a	4, 7, 10, 12, 14	1, 3	Menor - automática



ASS-RSA-GU82-GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS
SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS SÍNTESIS
QUÍMICA, GASES MEDICINALES Y RADIOFARMACOS

Código
Versión
Tipo
Implementación
Alcance
Nivel de
confidencialidad

ASS-RSA-GU82
1
Guía
03/11/2023

necesidad del interesado.			
7. Actualización de Información para prescribir e insertos por cambios en aspectos administrativos legales previamente aprobados a necesidad del interesado.	7, 11, 14	1, 3	Menor - automática
8. Adición o cambio del instructivo de uso del medicamento.	4, 14, 15	1, 2, 3	Moderado
9. Modificaciones de artes de etiquetas de envase y empaque como única solicitud.	4, 7, 10 a 12, 14	1, 2, 3	Moderado
Aspectos a tener en cuenta			

Copia no controlada

1. Se deben mantener los textos previamente aprobados en las etiquetas, exceptuando lo relacionado con la modificación solicitada.
2. Para el caso de medicamentos esenciales, el nombre del producto debe tener el mismo tamaño del nombre genérico, y para muestras médicas debe incluirse una leyenda con su condición, cuya área debe ser igual a la utilizada para el nombre del medicamento.
3. Los cambios en disposición y color hacen referencia a casos como: cambio en el color del fondo del empaque, tipo de letra, color de letra, tamaño de letra, distribución de los textos, lugar de codificación de fecha de vencimiento y lote.
4. Es importante que el interesado indique en la carta memorial, el número de la resolución en la que fueron aprobados los artes, el inserto o la IPP (según corresponda), con la finalidad de evitar posibles requerimientos cuando se aplica a esta modificación.
5. La información a modificar en los textos hacen referencia a casos como: registros sanitarios, direcciones de correo electrónico, director técnico, sitios de reporte de farmacovigilancia que obedezcan a información de otros países.
6. Los cambios en roles no incluidos en el registro que hacen parte del etiquetado hacen referencia a: Distribuidores, comercializadores, operadores logísticos. Es de aclarar, que el Invima no controla estos establecimientos, que, por competencia, los autorizan y vigilan otras entidades estatales.
7. Es suficiente que se presente un único diseño de material de envase y empaque por producto, uno para presentación comercial y uno para la muestra médica, en los cuales se incluyan los pantones (consultar normatividad y guía de Etiquetas de Medicamentos vigentes). En los casos en los cuales bajo un mismo registro sanitario se amparen varios volúmenes de llenado, deberá presentarse el diseño de los artes para cada uno de ellos.
8. Los cambios relacionados con logos de tipo comercial entre compañías y gremios aplican en esta modificación (p. ej. logos de agremiaciones médicas).
9. Los textos para denominar el lote y fecha de vencimiento corresponden a la forma en que se expresa en el arte (p. ej. LOTE, Lote, Lot, L, F. VTO, Vto., FV, V., etc.).
10. La información a modificar en los artes hacen referencia a casos como: cambios en información de calidad, inclusión o cambios en figuras, logos de roles del producto y letras altas mayúsculas (Tall Man Lettering).
11. Cuando requiera acto administrativo para aprobación de artes por modificaciones de tipo administrativo-legales previamente aprobadas, es importante indicar en el memorial de la solicitud el número de la resolución por la cual aprobaron la mencionada modificación con la finalidad de evitar posibles requerimientos cuando se aplica a esta modificación.
12. La información a actualizar hace referencia a casos como: datos del fabricante o titular, condiciones de almacenamiento, vida útil de productos reconstituidos, entre otros.
13. Tener en cuenta que el código QR y la página web debe contener la información aprobada por este Instituto, la cual debe ser la misma información contenida en los artes de materiales de envase y empaque, cumpliendo con lo establecido frente al tema en el Decreto 677 de 1995 y/o demás normas que lo sustituyan o complementen. Dentro de esta modificación se contemplan casos como: vías de administración, forma farmacéutica, roles, condiciones de almacenamiento, presentaciones comerciales, entre otros. A través de esta modificación no se contemplan cambios en el código QR relacionados con información farmacológica y temas de publicidad.
14. Si su solicitud incluye agotamiento consulte el documento establecido para este fin.
15. En esta modificación se incluyen los cambios en las instrucciones de uso que se encuentren contenidos dentro en los empaques o en el inserto, siempre y cuando no modifiquen la información farmacológica previamente aprobada.

Documentos soporte

1. Artes de material de envase y empaque/Información para prescribir/Inserto (según corresponda), conforme a la normatividad vigente, sin modificar los textos previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando lo relacionado con la modificación solicitada.
2. Carta de justificación indicando las razones del cambio.
3. Solicitud de agotamiento de artes de material de envase, empaque o producto terminado si derivado de la modificación aplica. Tenga en cuenta los requisitos establecidos en la guía de Agotamientos.

REFERENCIAS

- [1] Resolución 3028 de 2008. Ministerio de Salud y Protección Social. Por la cual se definen las áreas técnicas de producción de los establecimientos farmacéuticos y se establecen otras disposiciones.
- [2] Annex 2. WHO guidelines on quality risk management. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Forty-seventh report. WHO Technical Report Series, No.981, 2013.
- [3] Resolución 1124 de 2016 del Ministerio de Salud y Protección Social. Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen.
- [4] Annex 3. WHO guidelines on variations to a prequalified product. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Forty-seventh report. WHO Technical Report Series, No.981, 2013
- [5] Annex 10. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Fifty-second report. WHO Technical Report Series, No.1010, 2018.
- [6] Definición propia construida a partir de las definiciones de “Envasado” del Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe treinta y dos, Serie de Informes Técnicos de la OMS 823 y “Material de Acondicionamiento o Empaque” de la Resolución 3028 de 2008 del Ministerio de Salud y Protección Social. Por la cual se definen las áreas técnicas de producción de los establecimientos farmacéuticos y se establecen otras disposiciones.
- [7] Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos, 1994. Acogida mediante Resolución 2514 de 1995, Por la cual se adopta la guía práctica de requisitos para el desarrollo de estudios de estabilidad de medicamentos.
- [8] Definición propia construida a partir de las definiciones de “Estándar primario”, Capítulo 5.12 Estándares de referencia, Farmacopea Europea 10.0 y “Estándar de referencia primario”, FDA, Guidance for Industry, Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients, https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-q7a-good-manufacturing-practice-guidance-active-pharmaceutical-ingredients#P1422_111232
- [9] Definición propia construida a partir de la información de uso de estándares “Estándar secundario”, Capítulo 5.12 Estándares de referencia, Farmacopea Europea 10.0 y la definición de “Sustancia química de referencia secundaria”, Annex 3: WHO general guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances, WHO Technical Report Series 943, 2007.
- [10] (Annex 5. WHO guidelines on quality risk management. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Forty-four report. WHO Technical Report Series, No.957, 2010.)
- [11] Resolución 1160 de 2016. Ministerio de Salud y Protección Social. Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura y las Guías de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción de medicamentos, para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.
- [12] Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos, 1994. Acogida mediante Resolución 2514 de 1995, Por la cual se adopta la guía práctica de requisitos para el desarrollo de estudios de estabilidad de medicamentos.
- [13] Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química. Acogida mediante Resolución 3157 de 2018. Por la cual se expide la guía.
- [14] Decreto 677 de 1995. Presidencia de la República. Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia. Artículo 2.
- [15] Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química. Acogida mediante Resolución 3157 de 2018. Por la cual se expide la guía.



ASS-RSA-GU82-GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS
SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS SÍNTESIS
QUÍMICA, GASES MEDICINALES Y RADIOFARMACOS

Código	ASS-RSA-GU82
Versión	1
Tipo	Guía
Implementación	03/11/2023
Alcance	
Nivel de confidencialidad	

[16] Annex 5. WHO guidelines on quality risk management. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Forty-four report. WHO Technical Report Series, No.957, 2010. – Annex 7. WHO good storage and distribution practices for medical products. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Fifty-four report. WHO Technical Report Series, No.1025, 2020.

[17] Decreto 677 de 1995, Presidencia de la República. Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia. Artículo 22, Parágrafo 2.

BIBLIOGRAFIA EMPLEADO EN LA CONSTRUCCIÓN DE LAS GUÍAS

1. **Decreto 1474 de 2023.** Ministerio de Salud y Protección Social. Por el cual se modifican los artículos 5 del Decreto 2086 de 2010, numerales 8.1, 8.2.2, del artículo 8 y el artículo 18 del
2. **Decreto 334 de 2022.** Ministerio de Salud y Protección Social. Por el cual se establecen disposiciones para la renovación, modificación y suspensión de registros sanitarios de medicamentos de síntesis química, gases medicinales, biológicos y homeopáticos; de información y publicidad de medicamentos y productos fitoterapéuticos; de adopción de medidas para garantizar el abastecimiento de medicamentos de síntesis química, gases medicinales y biológicos; y se dictan otras relacionadas con estos productos.
3. **Decreto 677 de 1995.** Presidencia de la República. Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia.
4. **Resolución 3183 de 1995.** Ministerio de Salud y Protección Social. Por la cual se adopta el manual de Buenas Prácticas de Manufactura.
5. **Resolución 1124 de 2016.** Ministerio de Salud y Protección Social. Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen.
6. **Resolución 662 de 2022.** Ministerio de Salud y Protección Social. Por la cual se modifican las Resoluciones 3619 de 2013 y 1124 de 2016 en relación con las actividades de los laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos y la presentación de los estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE).
7. **Resolución 1160 de 2016.** Ministerio de Salud y Protección Social. Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura y las Guías de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción de medicamentos, para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.
8. **Resolución 3619 de 2013.** Ministerio de Salud y Protección Social. Por la cual se expide el Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos, se establece la Guía de Evaluación y se dictan otras disposiciones.
9. **Decreto 2510 de 2003.** Ministerio de la Protección Social. Por el cual se modifica el artículo 13 del Decreto 677 de 1995.
10. **Decreto 335 de 2022.** Ministerio de Salud y Protección Social. Por el cual se establece el procedimiento para la obtención de los certificados de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Elaboración, Laboratorio y Manufactura ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA.
11. **Annex 3. WHO** guidelines on variations to a prequalified product. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Forty-seventh report. WHO Technical Report Series, No.981, 2013.
12. **Annex 10. WHO** general guidance on variations to multisource pharmaceutical products. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Fiftieth report. WHO Technical Report Series, No.996, 2016.
13. Cambios posteriores a la autorización (NOC): cambio de calidad. Ottawa: Health Canadá; 2019.
14. Cambios posteriores a la autorización (NOC): cambios de seguridad y eficacia. Ottawa: Health Canadá; 2019.
15. Directrices para la Industria - Cambios en la aplicación de aprobación o aplicación abreviada de un nuevo medicamento. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – Food and Drug Administration (FDA); 2004.
16. Aplicación de aprobación comercialización FDA a nuevos medicamentos. CFR 21 Parte 314. FDA; 2022.
17. **Directriz 2804 de 2013** sobre los detalles de las diversas categorías de modificaciones, sobre la aplicación de los procedimientos establecidos en los capítulos II, II bis, III y IV del Reglamento (CE) no. 1234/2008 de la Comisión de 24 de noviembre de 2008, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones

- de comercialización de medicamentos de uso humano y medicamentos veterinarios; y sobre la documentación que debe presentarse de conformidad con estos procedimientos. Comisión Europea; 2013.
18. **FDA**, Guidance for Industry, Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients, https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-q7a-good-manufacturing-practice-guidance-active-pharmaceutical-ingredients#P1422_111232
 19. **ICH** Harmonised tripartite guideline. Stability Q1A - Q1F.
 20. **ICH** Harmonised tripartite guideline. Validation of Analytical procedures: Text and methodology Q2(R1). 2005.
 21. **ICH** Harmonised tripartite guideline. Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances. Q6A. 1999.
 22. **USP/NF 2023**, Farmacopea de los Estados Unidos de América. Número 1. Noviembre 01, 2022.
 23. **Farmacopea Europea**. 10ª Edición.
 24. **Resolución 3157 de 2018**. Ministerio de Salud y Protección Social. Por la cual se expide la “Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química”.
 25. **Resolución 1497 de 2023**. Ministerio de Salud y Protección Social. Por la cual se establecen los requisitos y criterios para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de gases medicinales, se definen los gases altamente estables, su vida útil y se dictan otras disposiciones.

ANEXO No. 1 - CAMBIOS EN LOS MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA, GASES MEDICINALES Y RADIOFÁRMACOS QUE NO TIENEN IMPACTO EN LA CALIDAD

Este anexo hace parte integral de la Guía de modificaciones en calidad de medicamentos de síntesis química, gases medicinales y radiofármacos, soportada en los artículos No. 5, 6 y 8 del Decreto 334 del 2022, modificado por los Decretos 322 del 2023 y 1474 de 2023.

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

Los siguientes son los casos en los que, la modificación no tiene impacto sobre la calidad de las que trata el primer inciso del numeral 5.2, regidas por el procedimiento definido en el numeral 8.2.1 del referido Decreto, y se establecen las consideraciones en cada caso, y los documentos de soporte que el titular del registro sanitario debe tener a disposición del Invima, cuando el Instituto lo requiera:

Modificaciones que no tienen impacto en la calidad

Descripción del cambio	Aspectos a tener en cuenta	Documentos soporte
1. Actualización de lotes de los estándares farmacopéicos empleados en los controles de calidad del Ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado.	---	1 a 4
2. Caracterización de nuevos lotes de estándar secundario y/o Working Standard, empleados en el análisis del ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado.	1 a 4	2, 5, 6
3. Cambio en especificaciones no críticas para formas farmacéuticas solidas en cuanto a: líneas de marca o división configurada en el producto sin fines de dosificación, relieves de logotipos en las tabletas y marcas de impresión en cápsulas.	5 a 7	7, 8
4. Cambios editoriales en protocolos, informes de validación, procedimientos analíticos y registros de fabricación de producto terminado, que no modifiquen el proceso de	---	9

manufactura ni el sentido o fundamento de la técnica analítica.		
5. Cambio o eliminación de un parámetro y/o control en proceso realizado en operaciones de fabricación no críticas del producto intermedio y producto terminado.	8 a 9	9, 10
6. Cambio de proveedor o marca de filtros empleados en la filtración esterilizante de productos estériles.	10 a 11	10 a 15
7. Cambio en las condiciones de almacenamiento y vida útil del producto intermedio (aplica en la modalidad importar, semielaborar y vender)	---	16 a 17
8. Actualización o cambio en el sistema de codificación de lotes.	12	9, 18

Aspectos a tener en cuenta

1. Establecer una política que asegure que el estándar secundario no se empleará para la evaluación del mismo lote de materia prima o producto terminado, elaborado a partir del mismo lote de Ingrediente activo farmacéutico.
2. Una materia prima que se pretenda establecer como estándar secundario siempre deberá ser estandarizada frente al estándar primario farmacopéico o in-house.
3. El re-análisis de estándares secundario con fines de ampliación de vida útil, no es permitido.
4. El periodo de uso establecido para los estándares secundarios deberá encontrarse definido dentro del periodo de vida útil dada por el proveedor de la materia prima que fue utilizada como estándar secundario.
5. Tenga en cuenta que, las especificaciones del producto intermedio y/o producto terminado no deberán haber cambiado, excepto la apariencia.
6. Las incisiones o líneas de ranura no deben estar destinadas con fines de dosificación.
7. En los artes de envase y empaque debe incluir la leyenda "El producto no se debe fraccionar con fines de dosificación".
8. El cambio o eliminación del parámetro y/o control en proceso, debe obedecer a exigencias en lineamientos internacionales o actualizaciones de las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia y no con el fin de ajustar el cumplimiento de límites o parámetros del producto terminado por eventos inesperados, problemas recurrentes, problemas relacionados con la estabilidad del producto o desviaciones de las condiciones con las que fue aprobado el registro sanitario, que puedan implicar riesgos adicionales.
9. Ejemplo de este tipo de modificación: Un proceso o paso que no tiene impacto en el perfil de pureza e impurezas o que no requiere consideraciones de instalaciones específicas, como preparación de medios, tampones y/o embalaje.
10. Esta modificación no contempla el cambio de especificaciones en los nuevos filtros, tales como cambios del material del filtro, tamaño de poro y dimensiones.
11. El nuevo filtro cumple con los mismos criterios de aceptación que el filtro anterior.
12. El sistema de codificación debe permitir llevar una trazabilidad única por lote de fabricante.

Documentos soporte

1. Ficha técnica del estándar farmacopéico.
2. Certificado analítico del Estándar farmacopéico (en el cual se constate información como número de lote, fecha de vencimiento, potencia y condiciones de almacenamiento) y sus actualizaciones al lote del caso, según corresponda.
3. Evidencia de adquisición de los estándares de referencia primarios (farmacopéicos) vigentes.
4. Bitácora o registro de uso del estándar farmacopéico (trazabilidad), en el cual se relacione el lote empleado y condiciones de almacenamiento (desecador o nevera), de acuerdo con lo establecido en la ficha técnica del mismo.
5. Información básica del origen, tamaño y fecha de fabricación de los lotes del estándar secundario y/o working standard.
6. Informe de Estandarización del estándar secundario y/o working standard con datos y soportes.

7. Documento de control de cambio de la sección de especificaciones del producto terminado en un formato tabular comparativo antes y después del cambio propuesto.
8. Documento de control de cambio de la sección de especificaciones del producto en proceso y controles en proceso en un formato tabular comparativo antes y después del cambio propuesto.
9. Documento de control de cambios de la modificación realizada.
10. Justificación técnica que sustente el cambio.
11. Informe de análisis de gestión del riesgo que evalué el impacto del cambio sobre la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado.
12. Documento que dé cuenta de las especificaciones del nuevo filtro en un formato tabular comparativo del filtro anterior y el nuevo propuesto.
13. Evaluación o certificación del nuevo proveedor del filtro.
14. Documento de validación de la filtración esterilizante (que contemple pruebas como reto microbiológico, prueba de integridad análisis de extractables y lixiviables).
15. Registro de uso y resultado de las pruebas rutinarias de control: prueba de integridad y esterilidad.
16. Documento con los lotes de estudios de estabilidad que soporten el cambio de la vida útil del producto intermedio.
17. Documento con los lotes de estudios de estabilidad On-going del producto terminado provenientes del producto intermedio con el cambio en la vida útil.
18. Descripción detallada del sistema de codificación de lote.

ANEXO No. 2 - CAMBIOS QUE IMPLICAN LA SOLICITUD DE UN REGISTRO SANITARIO NUEVO

Este anexo hace parte integral de la Guía de modificaciones en calidad de medicamentos de síntesis química, gases medicinales y radiofármacos, en el marco de lo establecido en el artículo No. 6 del Decreto 334 del 2022.

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

1. Cambios del Ingrediente activo Farmacéutico como, p.ej.: cambio de una sal, un éster, un complejo, un isómero diferente, una mezcla diferente de isómeros, una mezcla por un isómero aislado, etc.
2. Cambios en la concentración, la forma farmacéutica y la vía de administración.
3. Cambiar de un producto de liberación inmediata a una forma de dosificación de liberación prolongada o retardada o viceversa.
4. Cambio del Ingrediente Farmacéutico Activo a uno diferente.
5. Cambio, inclusión o eliminación de uno o más Ingredientes Farmacéuticos Activos en un producto con varios IFAs.
6. Reclasificación/cambio de categoría sanitaria (p.ej.: de medicamento de síntesis a medicamento biológico, de dispositivo a medicamento, de medicamento a fitoterapéutico).
7. Los documentos requeridos para solicitud de registro sanitario nuevo deberán obedecer la normatividad sanitaria vigente, según el tipo de producto.

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

Este anexo hace parte integral de la Guía de modificaciones en calidad de medicamentos de síntesis química, gases medicinales y radiofármacos, soportada en el Capítulo III del Decreto 334 del 2022.

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

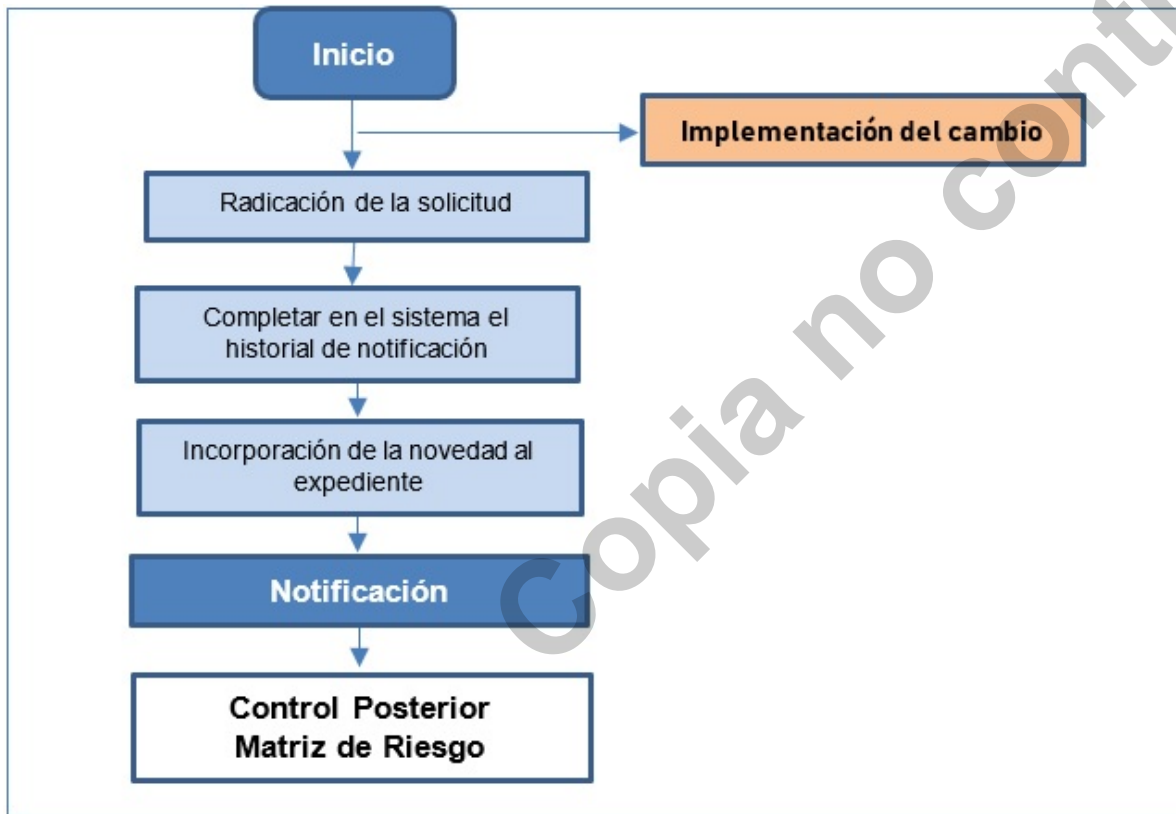
TIPO DE CAMBIO	PROCESO
Sin impacto sobre la calidad	<ul style="list-style-type: none"> Implementación inmediata. No requiere notificación a la autoridad. Serán objeto de revisión y control posterior
Riesgo menor	<u>Notificación de Novedad</u> <ul style="list-style-type: none"> Requiere notificación a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

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

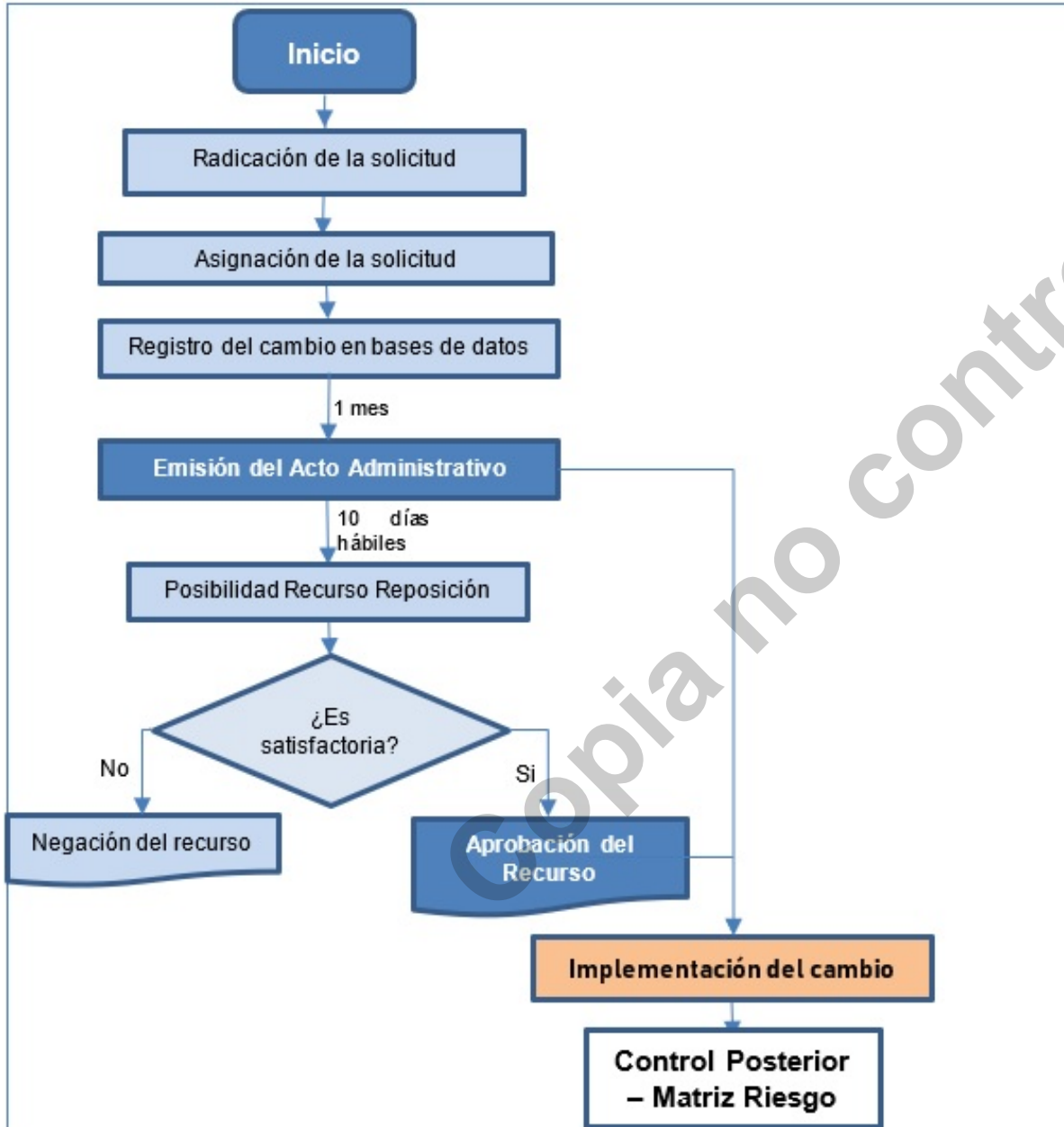
Artículo 2 del Decretos 1474 de 2023.

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

DIAGRAMA DE FLUJO PARA MODIFICACIONES DE RIESGO MENOR
NOTIFICACIÓN DE NOVEDAD



MODIFICACIÓN AUTOMÁTICA





ASS-RSA-GU82-GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS
SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS SÍNTESIS
QUÍMICA, GASES MEDICINALES Y RADIOFARMACOS

Código
Versión
Tipo
Implementación
Alcance
Nivel de
confidencialidad

ASS-RSA-GU82
1
Guía
03/11/2023

DIAGRAMA DE FLUJO PARA MODIFICACIONES DE RIESGO MODERADO

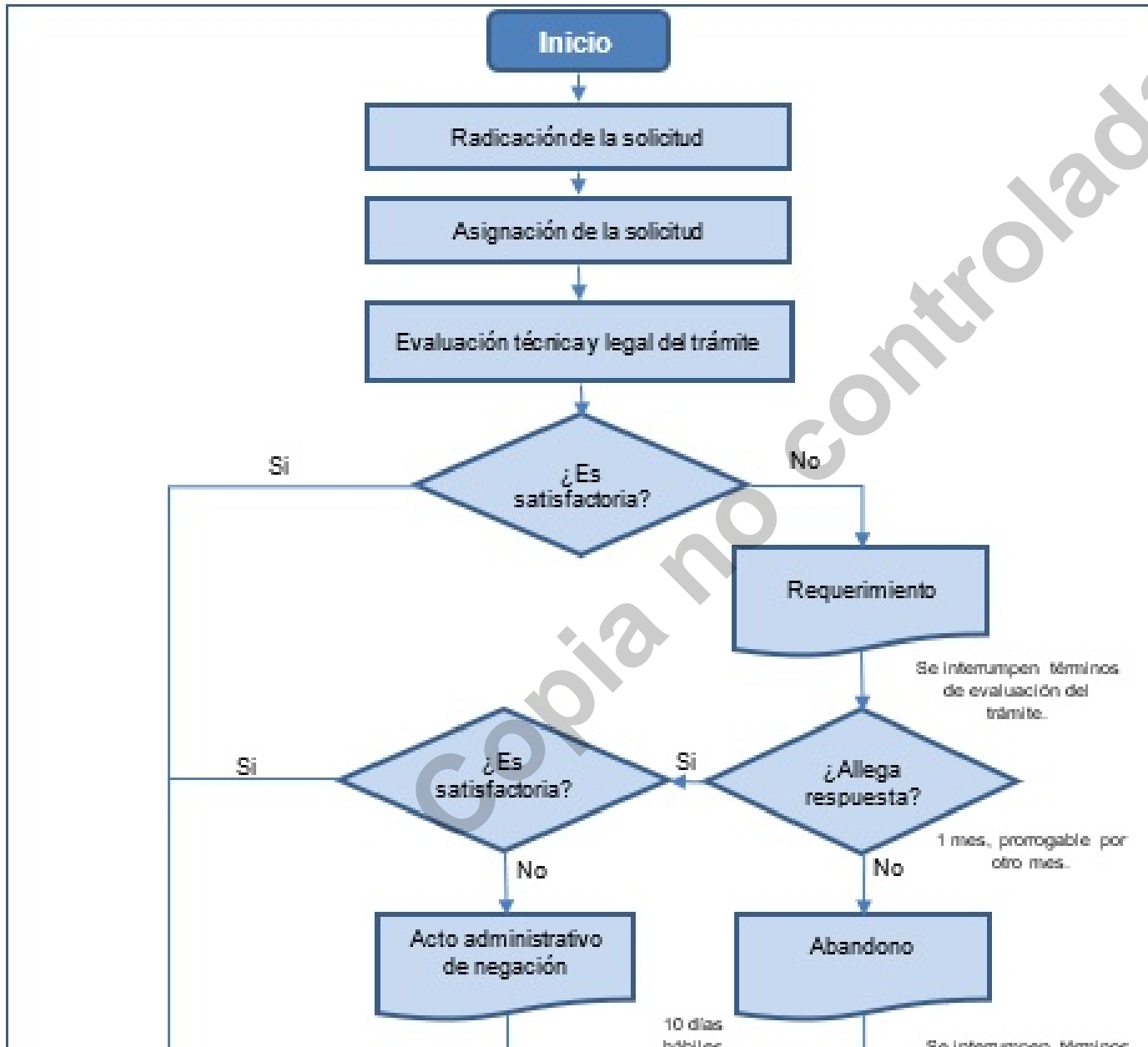
Copia no controlada



ASS-RSA-GU82-GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS SÍNTESIS QUÍMICA, GASES MEDICINALES Y RADIOFARMACOS

Código
Versión
Tipo
Implementación
Alcance
Nivel de
confidencialidad

ASS-RSA-GU82
1
Guía
03/11/2023





ASS-RSA-GU82-GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS SÍNTESIS QUÍMICA, GASES MEDICINALES Y RADIOFARMACOS

Código
Versión
Tipo
Implementación
Alcance
Nivel de
confidencialidad

ASS-RSA-GU82
1
Guía
03/11/2023

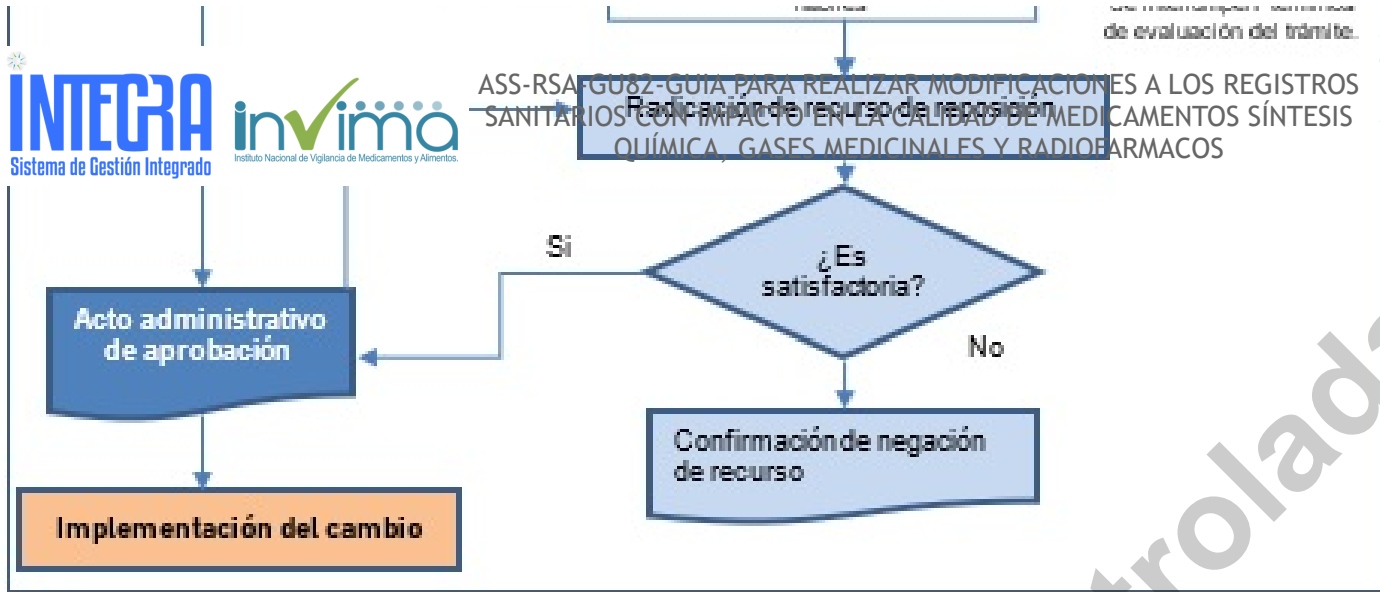


DIAGRAMA DE FLUJO PARA MODIFICACIONES DE RIESGO MAYOR

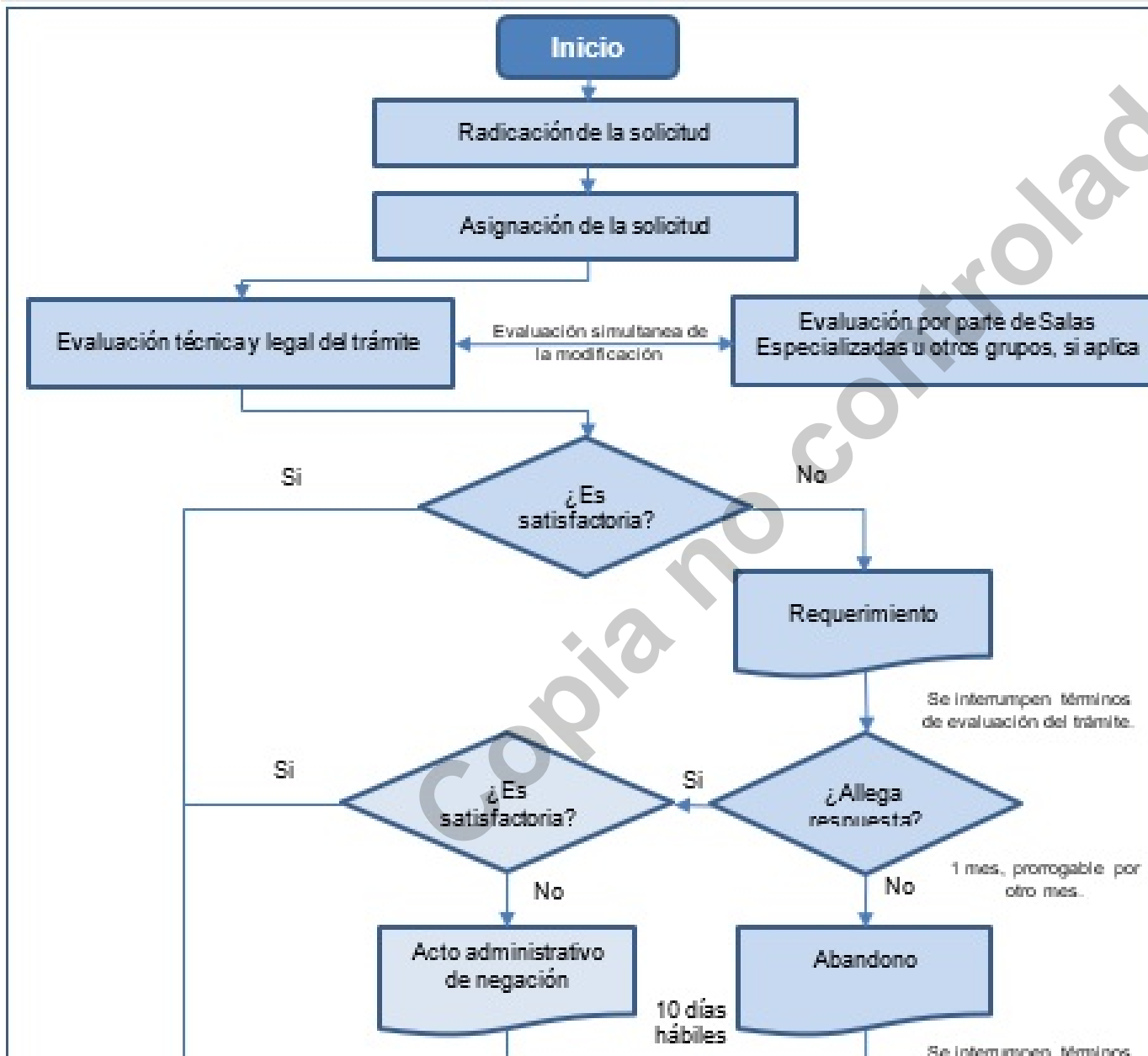
Copia no controlada



ASS-RSA-GU82-GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS SÍNTESIS QUÍMICA, GASES MEDICINALES Y RADIOFARMACOS

Código
Versión
Tipo
Implementación
Alcance
Nivel de
confidencialidad

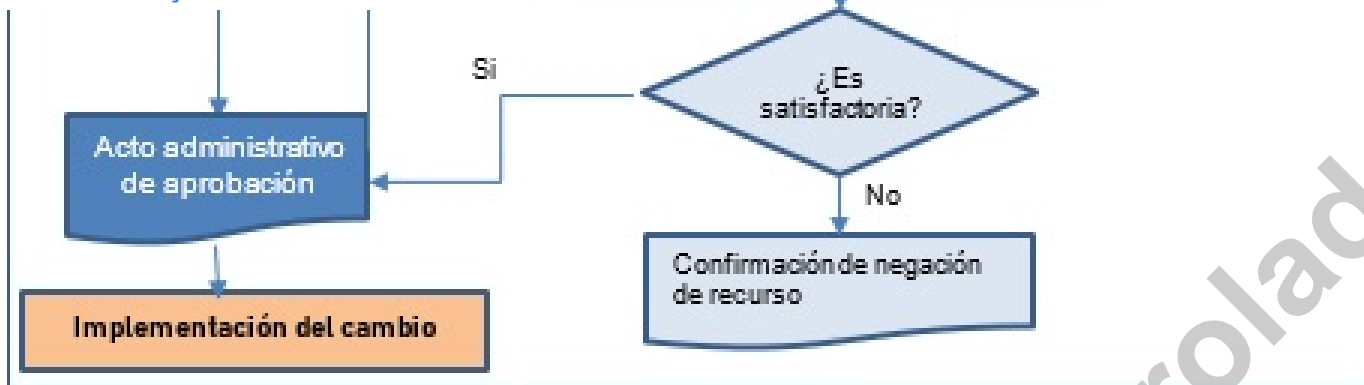
ASS-RSA-GU82
1
Guía
03/11/2023



de evaluación del trámite.



ASS-RSA-GU82-GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS
SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS SÍNTESIS
QUÍMICA, GASES MEDICINALES Y RADIOFARMACOS



Código
Versión
Tipo
Implementación
Alcance
Nivel de
confidencialidad

ASS-RSA-GU82
1
Guía
03/11/2023

ADJUNTOS INTERNOS

ASS-RSA-FM004-FORMULARIO ÚNICO DE MEDICAMENTOS (ASS-RSA-FM4)

DEFINICIONES

Acondicionamiento Secundario (MSQ):: Conjunto de operaciones que permiten la adecuación del producto envasado para poder ser comercializado e incluyen: etiquetado, estuchado, codificado, termosellado de seguridad y colocación de sticker (se excluye cuando se coloca el sticker con el precio y/o código de barras). Resolución 3028 de 2008. Ministerio de Salud y Protección Social. Por la cual se definen las áreas técnicas de producción de los establecimientos farmacéuticos y se establecen otras disposiciones

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

Biodisponibilidad (MSQ):: La velocidad y extensión a la que el Ingrediente farmacéutico activo o fracción activa se absorbe a partir de una forma de dosificación farmacéutica y se encuentra disponible en la circulación sistémica. Resolución 1124 de 2016 del Ministerio de Salud y Protección Social. Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen

Bioequivalencia (MSQ):: Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si son farmacéuticamente equivalentes o alternativas farmacéuticas (equivalentes farmacéuticos) y sus biodisponibilidades en términos de tasa (Cmax y Tmax) y extensión de la absorción (área bajo la curva AUC), después de la administración de la misma dosis molar en las mismas condiciones, son similares en tal grado que se puede esperar que sus efectos sean esencialmente similares. Resolución 1124 de 2016 del Ministerio de Salud y Protección Social. Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen

Biolote (MSQ):: Es el lote usado para establecer la bioequivalencia o similaridad con el producto de referencia, determinada en estudios de bioequivalencia o bioexención, respectivamente. Annex 3. WHO guidelines on variations to a prequalified product. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Forty-seventh report. WHO Technical Report Series, No.981, 2013

Cambio significativo (MSQ):: en el contexto de estudios de estabilidad, en general, un cambio significativo para un PFT se define como: a) un cambio del contenido inicial de IFA(s) del 5% o más detectado en la valoración o incumplimiento de los criterios de aceptación para la potencia cuando se utilizan procedimientos biológicos o inmunológicos; b) cualquier producto de degradación que exceda su criterio de aceptación; c) incumplimiento de los criterios de aceptación de apariencia, atributos físicos y pruebas de funcionalidad (p.ej., color, separación de fases, redispersabilidad, compactación, dureza, dosis entregada por aplicación). Sin embargo, algunos cambios en los atributos físicos (p.ej., el ablandamiento de



ASS-RSA-GU82-GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS
SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS SÍNTESIS
QUÍMICA, GASES MEDICINALES Y RADIOFARMACOS

Código	ASS-RSA-GU82
Versión	1
Tipo	Guía
Implementación	03/11/2023
Alcance	
Nivel de confidencialidad	

supositorios, fusión de las cremas, pérdida parcial de la adhesión para un producto transdérmico) son de esperar bajo condiciones aceleradas. Además, según corresponda a la forma farmacéutica: a) incumplimiento del criterio de aceptación de pH; o b) incumplimiento de los criterios de aceptación para la disolución de 12 unidades de dosificación. Annex 10. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Fifty-second report. WHO Technical Report Series, No.1010, 2018

Envasado (MSQ):: Todas las operaciones, incluyendo las de llenado, a las que tiene que ser sometido un producto a granel para colocarlo dentro del empaque primario (sistema envase-cierre), con el que entra en contacto directo. Definición propia construida a partir de las definiciones de Envasado del Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe treinta y dos, Serie de Informes Técnicos de la OMS 823 y Material de Acondicionamiento o Empaque de la Resolución 3028 de 2008 del Ministerio de Salud y Protección Social. Por la cual se definen las áreas técnicas de producción de los establecimientos farmacéuticos y se establecen otras disposiciones

Estabilidad (MSQ):: Aptitud de un principio activo, de un medicamento o de un producto en general, de mantener sus propiedades originales dentro de las especificaciones establecidas, en relación a su identidad, pureza y apariencia física. Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos, 1994. Acogida mediante Resolución 2514 de 1995, Por la cual se adopta la guía práctica de requisitos para el desarrollo de estudios de estabilidad de medicamentos

Estándar primario (MSQ):: Sustancia que ha sido demostrada por un extenso conjunto de pruebas analíticas como material auténtico por tener las más altas cualidades metrológicas y cuyo valor nominal se acepta sin referencia a otros patrones de la misma propiedad o cantidad, dentro de un contexto específico y que debe ser de alta pureza. Este estándar puede ser: (1) obtenido de una fuente oficialmente reconocida (farmacopeas) o in-house, último que incluye el: (2) preparado por síntesis independiente, (3) obtenido de material de producción existente de alta pureza o (4) preparado por purificación adicional de material de producción existente. Definición propia construida a partir de las definiciones de Estándar primario, Capítulo 5.12 Estándares de referencia, Farmacopea Europea 10.0 y Estándar de referencia primario, FDA, Guidance for Industry, Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients, https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-q7a-good-manufacturing-practice-guidance-active-pharmaceutical-ingredients#P1422_111232

Estándar secundario (MSQ):: Es una sustancia cuyas características son asignadas y/o patronadas por comparación con una sustancia química de referencia primaria (estándar primario) y debe mostrar las mismas propiedades o características del estándar primario frente al que se traza, por lo tanto, debe ser utilizado para los mismos propósitos del estándar primario. La extensión de la caracterización y pruebas realizadas a un estándar secundario puede ser menor a las de un estándar primario. Esta definición puede aplicar a las sustancias denominadas working standards. Definición propia construida a partir de la información de uso de estándares Estándar secundario, Capítulo 5.12 Estándares de referencia, Farmacopea Europea 10.0 y la definición de Sustancia química de referencia secundaria, Annex 3: WHO general guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances, WHO Technical Report Series 943, 2007.

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

Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) (MSQ):: Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a ser usadas en la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica, y que cuando se utiliza así, se transforma en un ingrediente activo de esa forma de dosificación. Dichas sustancias son destinadas a inducir actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura mitigación, tratamiento o prevención de enfermedad o para afectar la estructura y funcionamiento del cuerpo. Resolución 1160 de 2016. Ministerio de Salud y Protección Social. Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura y las Guías de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción de medicamentos, para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura

Lote Estándar o lote industrial o lote comercial (MSQ):: Es un lote de un IFA o de un PFT elaborado en escala de producción industrial, utilizando los equipos y las instalaciones de manufactura que se especificaron en la solicitud. Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química. Acogida mediante Resolución 3157 de 2018. Por la cual se expide la guía.

Lote Piloto Industrial (MSQ):: Lote de producto elaborado en escala menor a la industrial, pero procesado bajo las mismas condiciones que el lote industrial. Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos, 1994. Acogida mediante Resolución 2514 de 1995, Por la cual se adopta la guía práctica de requisitos para el desarrollo de estudios de estabilidad de medicamentos

Medicamento (MSQ):: Es aquél preparado farmacéutico obtenido a partir de Ingredientes activos Farmacéuticos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado. Decreto 677 de 1995. Presidencia de la República. Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia. Artículo 2.

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

Producto Farmacéutico Terminado (PFT) (MSQ):: un producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción incluyendo el envasado en su contenedor final y etiquetado. Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química. Acogida mediante Resolución 3157 de 2018. Por la cual se expide la guía.

Producto Intermedio (MSQ):: Producto parcialmente procesado que debe surtir pasos posteriores antes de convertirse en un granel de producto terminado. Annex 5. WHO guidelines on quality risk management. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Forty-four report. WHO Technical Report Series, No.957, 2010. Annex 7. WHO



ASS-RSA-GU82-GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS
SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS SÍNTESIS
QUÍMICA, GASES MEDICINALES Y RADIOFARMACOS

Código
Versión
Tipo
Implementación
Alcance
Nivel de
confidencialidad

ASS-RSA-GU82
1
Guía
03/11/2023

good storage and distribution practices for medical products. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Fifty-four report. WHO Technical Report Series, No.1025, 2020.

ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
<p>Judy Hasleidy Martinez Martinez Coordinador Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Biológicos Ruben Dario Gomez Leon Contratista</p> <p>Fecha de elaboración: 03/11/2023</p>	<p>Danaida Erika Sandoval Peña Profesional Especializado Grupo de Apoyo Administrativo a la Dirección Jaime Tabares Rios Profesional Universitario Grupo de Gestión y Mejoramiento Organizacional</p> <p>Fecha de revisión: 03/11/2023</p>	<p>Luis Guillermo Restrepo Velez Director de Medicamentos y Productos Biológicos</p> <p>Fecha de aprobación: 03/11/2023</p>

Este documento ha sido visto 2 veces

Copia no controlada