

1. OBJETIVO:

Dar a conocer los lineamientos que deben tener en cuenta los usuarios para solicitar el estudio de los documentos radicados como soporte de la solicitud de modificaciones de seguridad y eficacia al registro sanitario para medicamentos biológicos conforme a lo dispuesto en los artículos 5, 6 y 8 del Decreto 334 de 2022.

2. ALCANCE:

La presente guía es aplicable para la presentación de solicitudes de modificaciones de seguridad y eficacia al Registro Sanitario para medicamentos biológicos.

3. DIRIGIDO A:

Titulares interesados en realizar las solicitudes de modificaciones de seguridad y eficacia a los registros sanitarios de los productos mencionados en el alcance.

4. MARCO DE REFERENCIA:

- 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.
- Decreto 1782 de 2014:** Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario
- Decreto 433 de 2018:** Por el cual se adiciona el Título 12 a la Parte 8 del Libro 2 del Decreto 780 de 2016, Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social en relación con la evaluación de tecnología para propósitos de control de precios de medicamentos nuevos.
- 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.
- Resolución 8430 de 1993:** Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.
- Resolución 2378 de 2008:** Por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos.
- Resolución 4490 de 2016:** Por la cual se expide la Guía de Evaluación de la Inmunogenicidad para los Medicamentos Biológicos y se dictan otras disposiciones.
- Resolución 553 de 2017:** Por la cual se modifica la Resolución 4490 de 2016 que expide la Guía de Evaluación de la Inmunogenicidad para los Medicamentos Biológicos.

5. CONTENIDO

INFORME DE CATEGORÍAS DE SEGURIDAD, EFICACIA Y/O CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DEL ETIQUETADO DEL PRODUCTO

Después de evaluar el efecto de un cambio relacionado con el uso clínico de un producto o con la información del etiquetado del producto sobre el uso seguro y eficaz de un producto, los titulares de las autorizaciones de comercialización deben clasificar este cambio en una de las siguientes categorías de información:

- cambio de la información administrativa del etiquetado del producto;
- cambios en la información de seguridad y la eficacia;
- cambios de la información del etiquetado;
- cambios urgentes por razones de seguridad.

5.1. CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA DEL ETIQUETADO DEL PRODUCTO

Esta sección trata lo relacionado con cambios en artes y documentos asociados, que no estén referenciados en las demás guías, con respecto a la información de seguridad y eficacia con concepto previo de Comisión Revisora. Debe tenerse en cuenta que, en el caso de medicamentos biológicos, el concepto previo de Comisión revisora a que se hace referencia en este apartado, deberá ser específico para el producto al cual se solicita la modificación.

Entre estas modificaciones se permite hacer combinaciones, en este caso el procedimiento y la tarifa corresponderán al más alto existente entre las modificaciones agrupadas. Las descritas en esta sección no podrán ser agrupadas con Cambios en la Información del Etiquetado, Cambios Urgentes por Razones de Seguridad, y Cambios en la Información de Seguridad y Eficacia. Las especificaciones de estas solicitudes se encuentran a continuación:

Descripción del cambio	Aspectos a tener en cuenta	Documentos soporte	Procedimiento
1. Actualización del código QR en etiquetado, referente a la información de seguridad y eficacia.	1 - 4	1 - 4	Notificación de novedad
2. Modificaciones de artes de etiquetas de envase y empaque sujetos a cambios de seguridad y eficacia como única solicitud, con concepto previo de Comisión Revisora, específico para el producto.	4 - 7	1 - 5	Modificación Automática
3. Modificación o adición inserto, instructivos de uso e IPP, respecto a información farmacológica, con concepto previo de Comisión Revisora, específico para el producto.	4 - 7	1 - 5	Modificación Automática
4. Eliminación de inserto / Información para prescribir / Instructivo de uso.	7	1 - 4	Modificación Automática

Aspectos a tener en cuenta

- Se deben mantener los textos previamente aprobados en el etiquetado, exceptuando lo relacionado con la modificación solicitada.
- Es importante que en la carta memorial el interesado indique el número de la última resolución en la que fueron aprobados los artes o el inserto o la IPP (cuando aplique).
- Tener en cuenta que el código QR y la página web debe contener la información aprobada por este Instituto, la cual debe coincidir con la información de los artes de materiales de envase y empaque, cumpliendo con lo establecido en la normatividad sanitaria vigente.
- Es suficiente que se presente un único diseño de material de envase y empaque por producto, uno para la presentación comercial y uno para la presentación de muestra médica, en los cuales se incluya los pantones (consultar normatividad vigente y Guía de Etiquetas - Medicamentos).
- La información a modificar en los artes hace referencia a casos como: información con concepto previo de Comisión Revisora que sea específica para el producto, ajustes en respuestas a llamados a Revisión de Oficio, alertas sanitarias.
- Tenga en cuenta que los ítems de seguridad y eficacia que desea ajustar o adecuar en el inserto deben provenir de conceptos derivados de: actas de Comisión Revisora del producto específico, llamados a revisión de oficio, cambios información farmacológica aprobados.

7. Tenga en cuenta que si el inserto que desea eliminar incluye información relacionada con aspectos de calidad de importancia en el manejo del medicamento (por ejemplo: reconstitución del producto, diluyentes, estabilidad del producto en uso, indicaciones especiales para la administración del medicamento, entre otras), las debe incluir en los nuevos artes.

Información documental

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.
2. Diligenciamiento del formato correspondiente para presentación de modificaciones de seguridad y eficacia al Registro Sanitario para la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, en el cual debe presentar la solicitud expresa de la modificación, la cual debe incluir como mínimo una descripción del cambio solicitado, tabla comparativa, y listado de los anexos de soporte relacionados con la modificación planteada.
3. Artes de material de envase y empaque / Información para prescribir / Inserto (en caso de que aplique), conforme a la normatividad vigente, sin modificar los textos previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando lo relacionado con la modificación solicitada.
4. Para realizar trámites ante el INVIMA, el solicitante debe allegar el documento que demuestre la calidad en la cual actúa, para el efecto cuenta con dos alternativas:
 - a. Ser representante legal de la sociedad titular del registro sanitario (verificable 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 el/los trámites que el apoderado puede adelantar ante el Instituto. En el caso de poder general se requerirá su nota de vigencia. Para los poderes inscritos en el registro mercantil de la Cámara de Comercio solo se requerirá indicar que el poder se encuentra inscrito y no se requerirá documentación adicional.
5. Solicitud de agotamiento de materiales de envase y empaque o producto terminado, si derivado de la modificación aplica. Si su solicitud incluye agotamiento consulte el documento establecido para este fin.

Nota: De encontrarse en el control posterior cambios en la información de seguridad y eficacia que no se ajustan a lo indicado por la guía, serán objeto de las medidas contempladas en el artículo 9 del Decreto 334 y de la causal de suspensión establecida en el 21.1 del artículo 21 del referido Decreto.

Adicionalmente, para la eliminación de inserto, IPP instructivo de uso u otros documentos que acompañen los medicamentos, la información contenida allí debe estar en el etiquetado del producto, de lo contrario, deberá presentarse por aprobación previa, junto con la modificación correspondiente de etiquetado.

El flujo del trámite según cada nivel de riesgo se puede visualizar en el anexo No. 1 y 2.

5.2 CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE ETIQUETADO

Son cambios en la información farmacológica del medicamento que tienen el potencial de mejorar la gestión del riesgo para la población para la cual el uso del producto está actualmente aprobado, lo cual incluye: reacciones adversas, precauciones y advertencias, interacciones, contraindicaciones y que se incluyen en documentos tales como insertos, información para prescribir e instructivos de uso (Anexo No. 3). En esta categoría se encuentra:

- La identificación o caracterización de cualquier reacción adversa que resulte en la adición o el fortalecimiento de medidas de gestión de riesgos para un evento adverso que se considere consistente con una asociación causal con el producto en cuestión;
- La identificación de subgrupos para los cuales el perfil beneficio-riesgo del producto tiene el potencial de ser menos favorable;
- Cambios en la redacción de las reacciones adversas, precauciones y advertencias, interacciones, contraindicaciones
- Inclusión de precauciones o contraindicaciones

En esta categoría también se incluyen otras modificaciones relacionadas con información de seguridad como:

- administración conjunta con otros productos tales como: alimentos, suplementos dietarios, fitoterapéuticos y/o otro tipo de medicamentos (interacciones);
- eliminación o reducción de contraindicaciones, reacciones adversas, advertencias del producto.

Descripción del cambio	Aspectos a tener en cuenta	Documentos soporte
1. Adición de una reacción adversa que se identifique como consistente con una asociación causal con la administración del producto en cuestión.	1 a 3	1 a 7
2. Cambio en la frecuencia de aparición de una determinada reacción adversa.	2 a 3	1 a 7
3. Adición de contraindicaciones, precauciones y advertencias	1 a 3	1 a 7
4. Aclaración o modificación de textos asociado a contraindicaciones, advertencias, precauciones, interacciones y efectos adversos.	2 a 3	1 a 7
5. Cambio para agregar información sobre la administración conjunta con otros productos tales como: alimentos, suplementos dietarios, fitoterapéuticos y/o otro tipo de medicamentos (interacciones)	1 a 3	1 a 7
6. Eliminación de una contraindicación u otros ítems seguridad	2 a 3	1 a 7
7. Cambiar una contraindicación por una precaución	2 a 3	1 a 7

Aspectos a tener en cuenta

1. En algunos casos, los cambios relacionados con la seguridad enumerados anteriormente pueden ser urgentes y pueden requerir una implementación rápida. Para permitir el procesamiento rápido de dichas solicitudes, la solicitud que acompaña dichos cambios debe etiquetarse como "Cambios urgentes por razones de seguridad" y debe presentarse previo acuerdo entre el INVIMA y el titular de la autorización de comercialización (ver especificaciones en la sección: Cambios urgentes por razones de seguridad).
2. En caso de que se identifique en el estudio, una modificación catalogada por el interesado como "cambios en la información del etiquetado", modifica en su contenido lo asociado con el uso clínico, dosificación, administración o que requiera consulta a la sala; será reclasificada como "cambios en la información de seguridad y eficacia".
3. Esta sección proporciona una lista de cambios en las diversas categorías en lugar de una tabla detallada que vincula cada cambio con los datos necesarios para respaldar ese cambio. Estos cambios requieren la presentación de la solicitud para aprobación previa y acto administrativo.

Información documental

1. Recibo de pago por concepto de la tarifa vigente

2. Carta con una descripción detallada y justificación del cambio propuesto
3. Diligenciamiento del formato correspondiente para presentación de modificaciones al Registro Sanitario para la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.
4. Soportes que se consideren necesarios o según aplique de acuerdo con el cambio asociado a: informes de farmacovigilancia y análisis estadístico de resultados, información aprobada en agencias de referencia.
5. Para la eliminación o reducción de información de seguridad soportes que se consideren necesarios, como: Datos o resumen y estudios completos clínicos y/o no clínicos, estudios observacionales posteriores a la comercialización o datos de seguridad posteriores a la comercialización, publicaciones científicas que sean producidas por actores diferentes de los titulares o agencias reguladoras.
6. Documentos en versión final con la información modificada en el inserto para usuario, información para prescriptor o documentos afines.
7. Para realizar trámites ante el INVIMA, el solicitante debe allegar el documento que demuestre la calidad en la cual actúa, para el efecto cuenta con dos alternativas:
 - a) Ser representante legal de la sociedad titular del registro sanitario (verificable 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 el/los trámites que el apoderado puede adelantar ante el Instituto. En el caso de poder general se requerirá su nota de vigencia. Para los poderes inscritos en el registro mercantil de la Cámara de Comercio solo se requerirá indicar que el poder se encuentra inscrito y no se requerirá documentación adicional.

5.3 CAMBIOS URGENTES POR RAZONES DE SEGURIDAD:

Los cambios urgentes por razones de seguridad son cambios en la información farmacológica del medicamento (adición de reacciones adversas, precauciones y advertencias, interacciones, contraindicaciones, que se consideren mortales, supongan amenaza vital, ingreso hospitalario o prolongación de este, discapacidad o invalidez persistente, malformación congénita) que deben implementarse de manera expedita para mitigar un peligro o daño potencial para la población en la que el producto está actualmente aprobado para su uso. Son aquellas que se derivan de la existencia de nueva información relacionada con la seguridad de la utilización del medicamento, que deban ser de conocimiento inmediato por el prescriptor o el paciente para el uso correcto del medicamento, en la etapa de post comercialización, y que en caso de no ajustarse por parte de su titular del registro sanitario podrían ser objeto de llamados a revisión de oficio por el INVIMA con ocasión de una alerta de seguridad nacional o internacional en relación al producto emitida por una autoridad reguladora nacional, o por informes periódicos de seguridad (PSUR), o por información de farmacovigilancia, o por problemas específicos de calidad del medicamento, y de toda aquella información que afecte la seguridad del producto.

Como cambios urgentes en la información del producto se incluyen:

- Adición de contraindicaciones, de precauciones y advertencias, interacciones y reacciones adversas serias, entendiéndose como aquellas que se consideren mortales, supongan amenaza vital, ingreso hospitalario o prolongación de este, discapacidad o invalidez persistente, malformación congénita.

Para un cambio en esta categoría, el titular de la autorización de comercialización debe presentar al INVIMA:

- Recibo de pago por concepto de la tarifa vigente
- Carta con una descripción detallada y justificación del cambio propuesto;
- Diligenciamiento del formato correspondiente para presentación de cambios urgentes por razones de seguridad.
- Soportes según corresponda, dependiendo de la información que se encuentre disponible, incluyendo, pero no limitado a: Informes de farmacovigilancia o alertas de seguridad nacional o internacional en relación con el producto emitida por una autoridad reguladora nacional o por informes periódicos de seguridad (PSUR), estudios o publicaciones científicas producidos por actores diferentes de los titulares o agencias reguladoras
- Para realizar trámites ante el INVIMA, el solicitante debe allegar el documento que demuestre la calidad en la cual actúa, para el efecto cuenta con dos alternativas:

a. Ser representante legal de la sociedad titular del registro sanitario (verificable 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 el/los trámites que el apoderado puede adelantar ante el Instituto. En el caso de poder general se requerirá su nota de vigencia. Para los poderes inscritos en el registro mercantil de la Cámara de Comercio solo se requerirá indicar que el poder se encuentra inscrito y no se requerirá documentación adicional.

El representante legal o apoderado, notificará ante el INVIMA el cambio por medio de radicación ante la oficina de atención al ciudadano señalando es un cambio urgente, utilizando el respectivo formato para estas solicitudes y anexando la documentación soporte respectiva. Cabe señalar, el trámite tendrá una revisión posterior a radicación y en caso de requerirse aclaraciones se realizará cita como parte de acuerdo entre el INVIMA y los titulares de registro sanitario. Una vez se considere es procedente el cambio urgente se expedirá automáticamente el comunicado de aceptación del cambio al correo electrónico registrado en la solicitud y se procederá a actualizar de manera simultánea la base de datos de registro sanitario, la cual se considera información de libre consulta para la comunidad médica y en general. Adicionalmente, se publicarán los comunicados de aceptación de cambios urgentes en la página Web del INVIMA, en las siguientes rutas:

- >Medicamentos y Productos Biológicos > Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora > Insertos, IPP y otros documentos con información farmacológica > Cambios urgentes por razones de seguridad DMPB
- <https://app.invima.gov.co/> > Oficina virtual > Guía para adelantar trámites ante el Invima -Manual Tarifario 2023 > Cambios urgentes por razones de seguridad DMPB

Los cambios urgentes en la información del etiquetado del producto son aplicables solo a los cambios en la etiqueta que abordan la seguridad urgente o actualizaciones que tienen el potencial de tener un impacto en la salud pública, con la implementación inmediata permitida después acuerdo previo entre el INVIMA y los titulares de registro sanitario. No obstante, el titular dentro del mes siguiente presentará solicitud de aprobación, que incluya la información actualizada sobre el etiquetado del medicamento (Anexo No.4).

NOTA. En relación a la radicación que formaliza el cambio de la información de seguridad y eficacia, previamente realizado por el Invima en la base de datos conforme a la comunicación de aceptación, el titular de registro sanitario, hará la misma dentro del mes siguiente a la comunicación antes mencionada, y la implementación a nivel de producto y materiales de empaque, será acorde a los tiempos de cada planta y no mayor a 8 meses, lo cual será objeto de control posterior por parte de INVIMA del que trata el artículo 9° del Decreto 334 de 2022.

5.4 CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD Y EFICACIA

Los cambios en la información de seguridad y eficacia tienen un impacto en el uso clínico del producto relacionados con la seguridad, eficacia, dosificación y administración. Los cambios de seguridad y eficacia también requieren la presentación y aprobación antes de la implementación (Anexo No.5).

En general, los cambios de seguridad y eficacia afectan la información del etiquetado del producto y tienen el potencial de aumentar o disminuir los niveles de exposición, ya sea al expandir la población que está expuesta o al cambiar la dosificación.

Descripción del cambio	Aspectos a tener en cuenta	Documentos soporte
1.Modificación de indicaciones y/o grupo etario.	1 a 2	1 a 6
2.Cambio en la vía de administración	1 a 2	1 a 6
3.Cambio en la dosis recomendada y/o frecuencia de dosificación	1 a 2	1 a 6

4. Cambio en la condición de venta sin concepto previo de Comisión Revisora	1 a 2	1 a 6
Aspectos a tener en cuenta		
<p>1. Cabe señalar, debido a que la cantidad de datos de seguridad y eficacia necesarios para respaldar un cambio puede variar según el impacto del cambio, las consideraciones de riesgo-beneficio y las características específicas del producto; se proporciona una lista de cambios en lugar de una instrucción detallada que vincula cada cambio con los datos necesarios para respaldar ese cambio. Las solicitudes de cambio en la información de seguridad y eficacia requieren aprobación antes de la implementación y, por lo general, se envían para cambios relacionados con la práctica clínica, la seguridad y las declaraciones de indicaciones.</p> <p>Los siguientes son ejemplos de cambios en la información de seguridad y eficacia que requieren datos de estudios clínicos y/o estudios no clínicos, estudios observacionales posteriores a la comercialización o extensos datos de seguridad posteriores a la comercialización:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cambio en la indicación: <p>a. adición de una nueva indicación (por ejemplo, tratamiento de una enfermedad previamente no especificada); b. modificación de una indicación aprobada (por ejemplo, ampliación de la edad de uso (grupo etario) o restricción de una indicación basada en estudios clínicos que demuestren falta de eficacia).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cambio en la dosis recomendada o el esquema de dosificación • Cambio en el uso o indicación en grupos de riesgo específicos (por ejemplo, adición de información sobre el uso en mujeres embarazadas o pacientes inmunocomprometidos). • Cambio para agregar una nueva vía de administración. • Eliminación de una vía de administración existente. • Revisiones de las instrucciones de uso, relacionados con cambios que impacten la dosificación, uso o vía de administración. 		
Información documental		
<p>1. Recibo de pago por concepto de la tarifa vigente.</p> <p>2. Carta con una descripción detallada y justificación del cambio propuesto;</p> <p>3. Diligenciamiento del formato correspondiente para presentación de modificaciones al Registro Sanitario para la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.</p> <p>4. Soportes que se consideren necesarios, según corresponda, dependiendo de la información que se encuentre disponible como, por ejemplo: resumen y estudios completos clínicos y/o no clínicos, estudios, estudios comparativos, observacionales posteriores a la comercialización o datos de seguridad posteriores a la comercialización, publicaciones científicas que sean producidas por actores diferentes de los titulares o agencias reguladoras.</p> <p>5. Documentos en versión final con la información modificada en el inserto, información para prescriptor o documentos afines.</p> <p>6. Para realizar trámites ante el INVIMA, el solicitante debe allegar el documento que demuestre la calidad en la cual actúa, para el efecto cuenta con dos alternativas: a. Ser representante legal de la sociedad titular del registro sanitario (verificable 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 el/los trámites que el apoderado puede adelantar ante el Instituto. En el caso de poder general se requerirá su nota de vigencia. Para los poderes inscritos en el registro mercantil de la Cámara de Comercio solo se requerirá indicar que el poder se encuentra inscrito y no se requerirá documentación adicional.</p>		

6. ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA APLICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO

6.1. Carta de presentación

En la carta de presentación que acompaña cada solicitud para un cambio en la información de seguridad o eficacia del producto se recomienda especificar la categoría seleccionada en la presentación como:

- Cambios de la información de etiquetado de tipo administrativo;
- Cambio en la información del etiquetado;
- Cambio urgente por razones de seguridad;
- Cambio en la información de seguridad y eficacia;

En el caso de aprobación en la implementación de cambios urgentes por razones de seguridad, en la solicitud radicada por el titular dentro del mes siguiente, en la carta de presentación informar que dicha solicitud viene derivada de un cambio urgente con notificación previa.

En cada solicitud incluir una lista de todos los cambios contenidos en la presentación y en esta describir cada cambio con suficiente detalle para permitir que el INVIMA determine rápidamente si se ha utilizado la categoría de informe adecuada y anexar un índice suficientemente detallado. Así mismo, para los cambios en la información de seguridad y eficacia, información del etiquetado o cambios urgentes por razones de seguridad se recomienda diligenciar la información completa en el formato correspondiente para presentación de modificaciones al Registro Sanitario para la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos o formato para presentación de cambios urgentes por razones de seguridad, según corresponda.

6.2 Recomendaciones asociadas con la presentación de archivos

Se sugiere entregar los documentos en formato electrónico al INVIMA, en PDF que permita búsqueda por palabra, selección y copia de textos, con los datos presentados de manera organizada.

En cuanto a la organización de la documentación requerida para los cambios de indicaciones, se propone presentar:

1. Recibo de pago por concepto de la tarifa vigente
2. Carta con una descripción detallada y justificación del cambio propuesto e índice suficientemente detallado;
3. Un archivo marcado como **FORMATO DE PRESENTACIÓN**: En este incluir el formato de presentación completamente diligenciado en Microsoft Word o PDF que permita búsqueda por palabra, selección y copia de textos.
4. Un archivo marcado como **RESUMEN DE EXPERTO**, con contenido máximo de 50 folios, con referencias bibliográficas que estarán incluidas y enlazadas en los siguientes niveles.
5. En caso de que la carpeta "DOSSIER COMPLETO" supere los 1200 folios anexar una carpeta marcada **RESUMEN**. En esta carpeta anexar información resumida de estudios, informes y publicaciones, sin exceder los 1200 folios, en un PDF que permita búsqueda por palabra, selección y copia de textos.
6. Un archivo marcado como **DOSSIER COMPLETO**: En este incluir toda la información soporte completa, información adicional o complementaria (opcional), la cual se sugiere referenciar en el resumen de experto en su totalidad y presentar dicha documentación en un PDF que permita búsqueda por palabra, selección y copia de textos.

Nota aclaratoria: Se sugiere para la presentación de modificaciones de seguridad y eficacia revisar el documento de Lineamientos asociados a la presentación del formato correspondiente para presentación de cambios de seguridad y eficacia y Lineamientos generales para la elaboración y armonización de Insertos / IPP.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

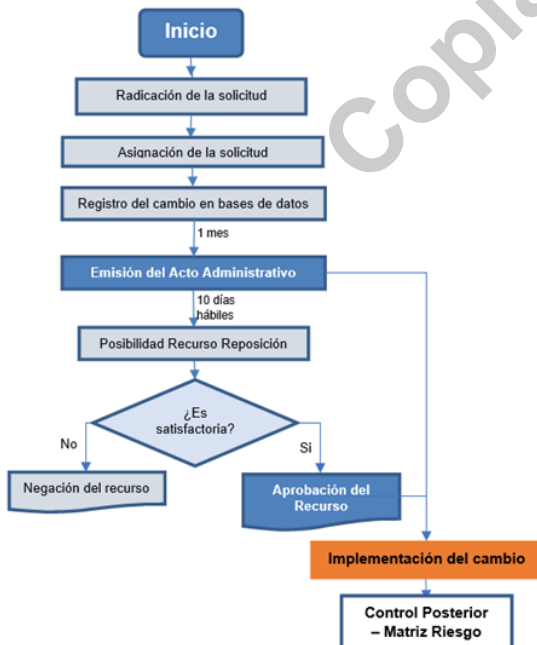
- Ministerio de Salud y Protección Social, Decreto Número 334 de 2022.
- Ministerio de Salud y Protección Social, Resolución 4490 de 2016.
- Ministerio de Salud, Decreto 677 de 1995.
- Ministerio de la Protección Social, Resolución Número 2378 de 2008.
- Ministerio de la Protección Social, Decreto Número 2200 de 2005.
- Ministerio de Salud, Decreto 2085 de 2002.
- World Health Organization. Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines. Annex 4, TRS No 993.
- World Health Organization. Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products. Annex 3, TRS No 1011.
- U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Adverse Reactions Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format, U.S., 2006.
- EMEA - Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use for Human Use

ANEXO No. 1 DIAGRAMA DE FLUJO PARA MODIFICACIONES ADMINISTRATIVAS DEL ETIQUETADO DE IMPLEMENTACIÓN INMEDIATA (NOTIFICACIÓN POR NOVEDAD)



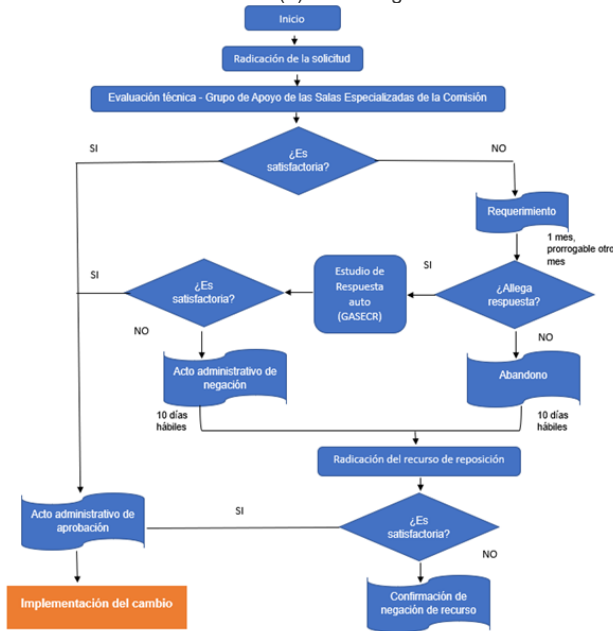
*El Instituto en el marco del artículo 9 del decreto 334 realizará el control posterior al cambio implementado.

ANEXO No. 2 DIAGRAMA DE FLUJO PARA MODIFICACIONES ADMINISTRATIVAS DEL ETIQUETADO DE IMPLEMENTACIÓN INMEDIATA (MODIFICACIÓN AUTOMÁTICA)

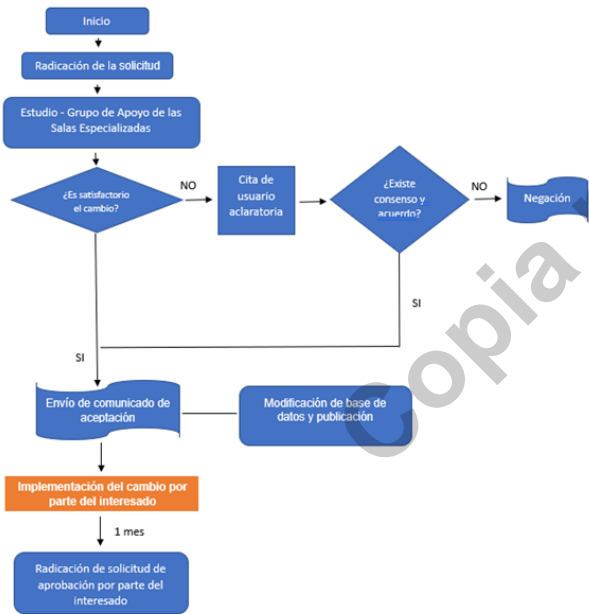


ANEXO No. 3 DIAGRAMA DE FLUJO PARA CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DEL ETIQUETADO

El INVIMA tendrá hasta cinco (5) meses siguientes a la radicación para expedir el correspondiente acto administrativo de modificación al registro sanitario.

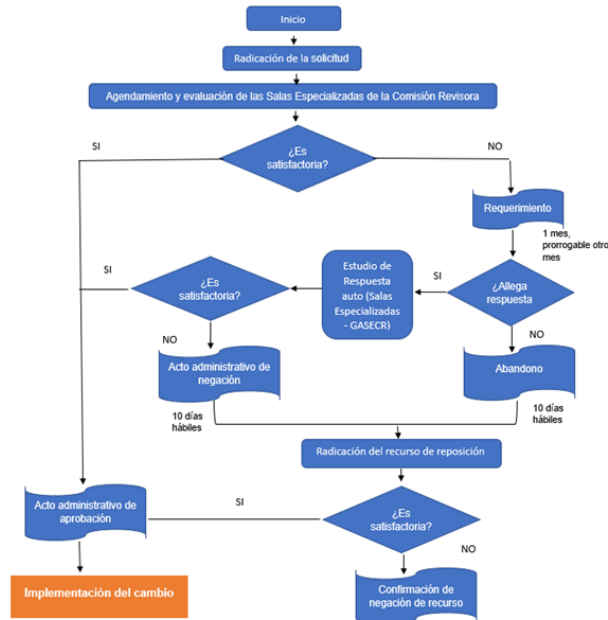


ANEXO No. 4 DIAGRAMA DE FLUJO PARA CAMBIOS URGENTES POR RAZONES DE SEGURIDAD



ANEXO No. 5 DIAGRAMA DE FLUJO PARA CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD Y EFICACIA

El INVIMA tendrá hasta diez (10) meses siguientes a la radicación para expedir el correspondiente acto administrativo de modificación al registro sanitario.



ADJUNTOS INTERNOS

ASS-RSA-PR013-PROCEDIMIENTO EVALUACIÓN TÉCNICA CIENTÍFICA (ASS-RSA-PR13)

ASS-RSA-IN025-INSTRUCTIVO PARA LOS TRÁMITES RADICADOS BAJO INSISTENCIA ANTE LAS SALAS ESPECIALIZADAS DE LA COMISIÓN REVISORA DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS (ASS-RSA-IN25)

ASS-RSA-IN040-INSTRUCTIVO PARA LA EVALUACIÓN DE INSERTOS E IPP - DMPB (ASS-RSA-IN40)

AIC-AST-IN005-INSTRUCTIVO PARA RADICAR DOCUMENTOS EN MEDIO MAGNÉTICO (AIC-AST-IN5)

ASS-RSA-FM062-FORMATO PARA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS (ASS-RSA-FM62)

ASS-RSA-FM081-FORMATO DE PRESENTACIÓN DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE MOLÉCULA NUEVA PARA MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS - SEMNNIMB (ASS-RSA-FM81)

DEFINICIONES

Advertencia: Dir. medicamentos: Llamado de atención, generalmente incluido en la rotulación, sobre algún riesgo particular asociado al consumo de los medicamentos y productos biológicos. Llamado de atención, generalmente incluido en la rotulación, sobre algún riesgo particular asociado al consumo de los medicamentos y productos biológicos. Ref: Ministerio de Salud, Decreto 677 de 1995.

Asignación aleatoria: Dir. Medicamentos: Es el proceso de asignar los sujetos de un estudio a los grupos de tratamiento o de control, utilizando el azar para determinar las asignaturas con el fin de reducir el sesgo. Ref: Ministerio de la Protección Social, Resolución Número 2378 de 2008.

Aspectos a tener en cuenta: Son ejemplos y orientaciones frente a los cambios que se están mencionando en la presente guía. No son requisitos obligatorios.

Cambios urgentes por razones de seguridad: Son aquellas que se derivan de la existencia de nueva información relacionada con la seguridad de la utilización del medicamento, en la etapa de post comercialización, y que podrán de oficio modificarse por el INVIMA con ocasión de una alerta de seguridad nacional o internacional en relación al producto emitida por una autoridad reguladora nacional, o por informes periódicos de seguridad (PSUR), o por información de farmacovigilancia, o por problemas específicos de calidad del medicamento, y de toda aquella información que afecte la seguridad del producto.

Condiciones de comercialización de un medicamento: Mecanismos de comercialización autorizados para un medicamento, que pueden ser bajo venta libre, bajo fórmula médica, bajo control especial o para uso hospitalario exclusivamente. REF: Ministerio de Salud, Decreto 677 de 1995.

Contraindicación: Situación clínica o régimen terapéutico en el cual la administración de un medicamento debe ser evitada. Ref: Ministerio de Salud, Decreto 677 de 1995.

Eficacia: Dir. Medicamentos: Aptitud de un medicamento para producir los efectos propuestos, determinada por métodos científicos. Ref. Decreto 677 de 1995 NTCGP1000:2009): Grado en el que se realizan las actividades planificadas y se logran los resultados planificados. (NTCGP1000:2009) Primera actualización. Términos y definiciones. Página 32)

Estudio clínico: Cualquier investigación que se realice en seres humanos con intención de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o cualquier otro efecto farmacodinámico de producto(s) en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa a producto(s) de investigación y/o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de producto(s) en investigación, con el objeto de comprobar su seguridad y/o eficacia. Ref: Revisión de ensayos clínicos: una guía para el Comité de ética. Editores Johan PE Karlberg y Marjorie A Speers. Centro de ensayos clínicos, Universidad de Hong Kong, China, 2010. ISBN 978-988-19041-1-9

Estudio no clínico: Dir. Medicamentos: Estudios biomédicos no realizados en seres humanos. Ref: Ministerio de la Protección Social, Resolución Número 2378 de 2008.

Etiquetado: 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. Ref: 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

Evaluación farmacológica: Comprende el procedimiento mediante el cual la autoridad sanitaria se forma un juicio sobre la utilidad, conveniencia y seguridad de un medicamento. Ref: Revisión de ensayos clínicos: una guía para el Comité de ética. Editores Johan PE Karlberg y Marjorie A Speers. Centro de ensayos clínicos, Universidad de Hong Kong, China, 2010. ISBN 978-988-19041-1-9 Ref: Ministerio de Salud, Decreto 677 de 1995.

Evento adverso: Dirección Medicamentos: Es cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante un tratamiento con un medicamento, pero que no tiene necesariamente relación causal con el mismo. Ref. Ministerio de la Protección Social, Decreto Número 2200 de 2005, compilado en el Decreto 780 de 2016 Dir. dispositivos Médicos: Daño no intencionado al paciente, operador o medio ambiente que ocurre como consecuencia de la utilización de un dispositivo médico.

Farmacocinética: Estudio de la cinética de los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción de los medicamentos y sus metabolitos. Ref: Ministerio de Salud, Decreto 677 de 1995

Indicaciones: Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento. REF1: Ministerio de Salud. Decreto 677 de 1995. REF2: Resolución 1403 de 2007. Capítulo I numeral 2 Definiciones.

Información farmacológica: Información de un medicamento relacionada con Indicaciones, dosis y frecuencia de la administración, vía de administración, contraindicaciones, advertencias, precauciones, interacciones y reacciones adversas.

Información para prescribir: Documento dirigido a profesionales de la salud que incluye la información farmacológica aprobada para un medicamento más información de estudios clínicos.

Inmunogenicidad: Dir. Medicamentos: Capacidad de una proteína terapéutica para generar respuestas inmunes frente a esta y hacia proteínas semejantes o a formulaciones de las mismas y a inducir eventos adversos clínicos inmunológicamente relacionados, que en ocasiones este tipo de respuestas pueden ser irrelevantes o indetectables. Ref: Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto Número 433 de 2018. Capacidad de un antígeno para inducir una respuesta inmune al antígeno. Ref: Aspectos prácticos en la evaluación de ensayos clínicos con vacunas profilácticas frente a enfermedades infecciosas A. Lopez, E.Montane / MedClin(Barc).2010;135(15):707712 Capacidad de una sustancia que puede inducir una respuesta inmune. Ref: NORMA Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012, Medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos. Buenas Prácticas de Fabricación. Características técnicas y científicas que deben cumplir éstos para demostrar su seguridad, eficacia y calidad. Etiquetado. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad y Farmacovigilancia, México, D.F., páginas 4-7 La capacidad de una sustancia para desencadenar una respuesta o reacción inmunitarias (por ejemplo desarrollo de anticuerpos específicos, respuesta de los linfocitos T, reacciones de tipo alérgica o anafiláctica).

Inocuidad: Dir. Medicamentos: Es la ausencia de toxicidad o reacciones adversas de un medicamento. Ministerio de Salud, Decreto 677 de 1995. Dirección de Alimentos: Concepto que implica que un alimento no causará daño al consumidor cuando se prepara y/o consume de acuerdo con su uso previsto. Condición que garantiza la seguridad al consumidor del uso y manejo de los Alimentos y/o Bebidas Alcohólicas.

Inserto: Dir. Medicamentos: Documento que hace parte del etiquetado de un medicamento que contiene la información farmacológica aprobada para un medicamento. Es cualquier material impreso, digitalizado o gráfico que contiene instrucciones para su almacenamiento, utilización o consumo seguro del dispositivo médico.

Instructivo de uso: Documento que describe las recomendaciones para el uso correcto de un medicamento y de los elementos que lo acompañan cuando aplique.

Interacción: Influencia que tiene un medicamento, alimento u otra sustancia sobre el comportamiento o la eficacia de otro medicamento. Ref: Ministerio de Salud, Decreto 677 de 1995.

Medicamento: Es aquel preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, 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. REF1. MINISTERIO DE PROTECCIÓN SOCIAL. Decreto 2200 de 28 de junio de 2005. ¿Por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico y se dictan otras disposiciones.? Capítulo 1. Disposiciones generales. en línea <https://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamentos/decretos/decreto_2200_2005.pdf> citado el 11 de abril de 2016.

Medicamento nuevo: Dir Medicamentos: Preparado farmacéutico que contiene al menos un ingrediente farmacéutico activo no incluido en normas farmacológicas. Ref: Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto Número 433 de 2018

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 los cambios en etiquetado de tipo administrativo que la guía establece su sometimiento por este procedimiento, para lo cual debe realizar el correspondiente pago de tarifa y allegar la documentación indicada como dato soporte en la guía respectiva. Estos cambios son de implementación inmediata, no requieren aprobación previa mediante acto administrativo por parte de Invima, quien entregará soporte de recibo de estos trámites a efectos de trazabilidad de la información en el expediente respectivo.

Reacción adversa: Dir. Medicamentos: Efecto indeseable, razonablemente asociado con el uso de un fármaco, que puede ocurrir como parte de la acción farmacológica del fármaco o puede ser impredecible en su ocurrencia. Esta definición no incluye todos los eventos adversos observados durante el uso de un medicamento, solo aquellos para los cuales existe alguna base para creer que existe una relación causal entre el medicamento y la ocurrencia del evento adverso. Las reacciones adversas pueden incluir signos y síntomas, cambios en los parámetros de laboratorio y cambios en otras medidas de funciones corporales críticas, como los signos vitales y el ECG. Ref: U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Adverse Reactions Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products Content and Format, U.S., 2006.

Reactogenicidad: Capacidad de una vacuna de producir reacciones adversas. Ref: Aspectos prácticos en la evaluación de ensayos clínicos con vacunas profilácticas frente a enfermedades infecciosas A. Lopez, E.Montane / MedClin(Barc).2010;135(15):707712

Régimen de dosificación: Se refiere a la cantidad indicada para la administración de un medicamento, los intervalos entre las administraciones y la duración del tratamiento. REF: Ministerio de Salud, Decreto 677 de 1995.

Relación beneficio, riesgo: Proporción entre los beneficios y los riesgos que presenta el empleo de un medicamento. Sirve para expresar un juicio sobre la función del medicamento en la práctica médica, basado en datos sobre su eficacia e inocuidad y en consideraciones sobre su posible uso abusivo, la gravedad y el pronóstico de la enfermedad. Ref: Ministerio de Salud, Decreto 677 de 1995

Seguridad: Dirección de Medicamentos: Es la característica de un medicamento según la cual puede usarse sin mayores posibilidades de causar efectos tóxicos injustificables. La seguridad de un medicamento es una característica relativa. Ref: Presidencia de la República, Decreto 677 de 1995 Dirección Dispositivos Médicos: Es la característica de un dispositivo médico, que permite su uso sin mayores posibilidades de causar efectos adversos. Definición/concepto: Se ha aceptado comúnmente que la seguridad es la ausencia de riesgo. Además de lo anterior, se reconoce que hay dos concepciones naturales sobre la seguridad, la seguridad real, y la percepción de seguridad. A la primera se le ha llamado simplemente seguridad, y a la segunda tranquilidad. De hecho en tratados sobre ciencia policial (Cuerpo de conocimientos muy referenciado en estos casos), estos dos conceptos, sumados a la moralidad y la ecología, (que incluye la salubridad pública), son las llamadas cuatro (4) categorías de las convivencias. LONDOÑO CARDENAS, Fabio Arturo, Introducción a la filosofía policial. Ed. Bogotá, Editorial Policía Nacional, 1994. 100 p.

Toxicidad: Es la capacidad del producto de generar directamente una lesión o daño a un órgano o sistema. Ref: Ministerio de Salud, Decreto 677 de 1995

CONTROL DE CAMBIOS

Versión	Fecha	Usuario	Comentario
3	06/10/2023	Mary Jazmin Luengas Moreno	Se solicita nueva versión de acuerdo con los nuevos lineamientos del decreto 334 de 2022, las modificaciones a los registros sanitarios fueron clasificadas de acuerdo a diferentes categorías de seguridad y eficacia, por lo cual la guía de modificaciones al registro sanitario actual no se ajusta a la nueva directriz.

ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
Lina Marcela Sanabria Becerra Contratista Fecha de elaboración: 06/10/2023	Erwin Guzman Aurela Profesional Especializado Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos Jaime Tabares Rios Profesional Universitario Grupo de Gestión y Mejoramiento Organizacional Fecha de revisión: 06/10/2023	Luis Guillermo Restrepo Velez Director de Medicamentos y Productos Biológicos Fecha de aprobación: 10/10/2023