	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 1 de 51

1. OBJETIVO:

La presente guía busca proporcionar la información sujeta a modificación en el registro sanitario, lineamientos generales para clasificar según el nivel de riesgo y realizar las modificaciones de calidad al registro sanitario para medicamentos biológicos.

2. ALCANCE:

La presente guía tiene su marco de aplicación para los titulares, fabricantes, y/o importadores de medicamentos interesados en realizar modificaciones a los registros sanitarios de medicamentos biológicos ante el INVIMA.

3. MARCO DE REFERENCIA:

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.

Decreto 677 de 1997: 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.

Introducción

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

Los medicamentos biológicos y biotecnológicos por su complejidad y características intrínsecas, pueden tener un impacto en la calidad, seguridad o efectividad del producto, y en motivo a ellos las variaciones que surten deben ser reguladas por el ente de control. El propósito es que estos productos mantengan el perfil de calidad, seguridad y eficacia posterior a los cambios que se den durante su ciclo de vida y no se presente contratiempos durante su comercialización.

Desde el año 2014 en Colombia el INVIMA expidió la guía de modificaciones de registros biológicos ASS-RSA-GU049- GUIA PARA LA SOLICITUD DE MODIFICACIONES DE PRODUCTOS

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 2 de 51

BIOLOGICOS, que categorizo las modificaciones en tres niveles basado en las guías de Europa y OMS, la cual se actualizará en el marco del Decreto 334 del 2022.

Esto condujo en el año 2020 a trabajar en la actualización y recategorización de las distintas modificaciones de biológicos. Si bien todos los escenarios de variaciones es imposible desarrollarlos por cuanto existen múltiples cambios que se pueden presentar, se elaboró una guía que permita brindar herramientas al usuario para surtir estas modificaciones.

Es importante resaltar que con la entrada en vigencia del Decreto 334 del 8 de marzo 2022, por el cual fueron establecidas “las disposiciones para la renovación, modificación y suspensión de registros sanitarios de medicamentos de síntesis química, gases medicinales, biológicos y homeopáticos (...)”, y en específico en el Artículo No. 6 del citado Decreto, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, tiene el deber de clasificar las modificaciones de los registros sanitarios de medicamentos biológicos según su nivel de riesgo y establecer solicitar información técnica. Esta clasificación se lleva a cabo de acuerdo con las radicaciones que históricamente se han tramitado y las que posiblemente pueden solicitarse de acuerdo con la normatividad vigente y los avances internacionales en la materia.


De acuerdo a nuestra realidad y marco regulatorio colombiano, se diseñó esta guía orientativa, que aborda las pautas y condiciones de respaldo para surtir las modificaciones post-registro de medicamentos biológicos, biosimilares y biotecnológicos; conservando los principios de la OMS. Como referentes técnicos para la construcción además se tuvo en cuenta: las farmacopeas oficiales en Colombia, las guías internacionales expedidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), los lineamientos del Consejo internacional para la armonización de los requisitos técnicos de productos farmacéuticos para uso humano (ICH por sus siglas en inglés), directrices 2804 de 2013 de la comisión europea en relación a modificaciones, la guía de Post-notice of compliance Changes: Quality document de la agencia Health Canadá, la guía de Validaciones para prescripción de medicamentos de la Therapeutic Goods Administration TGA, entre otros.

CLASIFICACION Y PROCEDIMIENTO PARA EVALUACIÓN DE LAS MODIFICACIONES

Las modificaciones al registro sanitario de medicamentos de síntesis química, gases medicinales, biológicos y homeopáticos de acuerdo al nivel de riesgo e impacto sobre el producto, se clasifican en:

- Cambios de riesgo mayor
- Cambios de riesgo moderado
- Cambios de riesgo menor
- Cambios sin impacto en la calidad

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

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 3 de 51

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

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

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

4. DEFINICIONES

ADYUVANTES¹: Son sustancias destinadas a potenciar la respuesta inmunitaria relevante y la subsiguiente eficacia clínica de la vacuna.

ANÁLISIS DE RIESGO²: La estimación del riesgo asociado a las amenazas identificadas.

ATRIBUTOS CRÍTICOS DE CALIDAD (CQA)³: Propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que debe encontrarse en un límite, rango o distribución apropiado, para evaluar la calidad deseada del producto.

BANCO CELULAR⁴: Corresponde a una colección de ampollas de composición uniforme, almacenada en condiciones definidas, cada una conteniendo una alícuota de un pool individual de células.

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


BANCO DE CÉLULAS DE TRABAJO (WCB)⁴: Cultivo de células derivado por expansión de una o más ampollas del banco de células maestro (MCB).

¹ WHO: ANNEX 1 Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines.

² ICH Harmonised Tripartite Guideline. Quality Risk Management Q9.

³ ICH Harmonised Tripartite Guideline. Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biological Entities) Q11.

⁴ ICH Harmonised Tripartite Guideline. Quality of Biotechnological Products: Analysis of the expression Construct in Cells used for production of r – DNA Derived Protein Products Q5B.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 4 de 51

CONTROL EN PROCESO⁵: Verificaciones realizadas durante la fabricación para monitorear o para ajustar el proceso para asegurar que el producto intermedio o final se ajusta a sus especificaciones. El control del entorno de producción o el equipo también puede considerarse como parte del control en proceso.

EJERCIO DE COMPARABILIDAD⁶: El objetivo del ejercicio de comparabilidad es evaluar la calidad, seguridad y eficacia de un producto generado a partir de cambios en el proceso de manufactura, a través de la recolección y evaluación de datos relevantes para determinar cualquier impacto adverso sobre el producto debido a los cambios propuestos.

ESTÁNDAR O MATERIALES DE REFERENCIA⁵: Materiales bien caracterizados utilizados como referencias contra las cuales se evalúan lotes de productos biológicos. Estos materiales siguen siendo fundamentales para garantizar la calidad de los productos biológicos, así como la consistencia de la producción, y son esenciales para el establecimiento de la dosificación clínica adecuada.

EVALUACIÓN DEL RIESGO²: Es un proceso sistemático de organización de la información para la toma de decisión frente a un riesgo. Consiste en la identificación de las amenazas y/o peligros y el análisis y evaluación de los riesgos asociados con la exposición a estos peligros.

FORMATO COMMON TECHNICAL DOCUMENT (CTD)⁷: Este formato se encuentra organizado en cinco módulos. El módulo 1 corresponde a información específica de la región, los módulos 2,3,4 y 5 incluyen información sobre calidad, seguridad y eficacia común para todas las regiones. Esta planeado para mejorar el proceso de revisión regulatoria e implementar las buenas prácticas de revisión.

MATERIALES DE PARTIDA⁸: Toda sustancia de origen biológico, tales como microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, células o fluidos de origen humano o animal y los diseños celulares biotecnológicos como sustratos celulares recombinantes o no.

MATERIAS PRIMAS⁸: Cualquier sustancia utilizada en la fabricación o extracción del principio activo, pero de la cual no deriva directamente el principio activo, por ejemplo, medios de cultivo, suero fetal bovino, etc.

MEDICAMENTO BIOLÓGICO Y/O BIOTECNOLÓGICO⁹: Medicamentos derivados de organismos o células vivas o sus partes. Se pueden obtener de fuentes tales como tejidos o células, componentes de la sangre humana o animal como antitoxinas y otro tipo de anticuerpos, citoquinas, factores de crecimiento, hormonas y factores de coagulación), virus, microorganismos y productos derivados de ellos como las toxinas. Estos productos son obtenidos con métodos que comprenden, pero no se

⁵ WHO. Annex 3. Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products

⁶ ICH Harmonised Tripartite Guideline. Quality of Biotechnological Products: Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process Q5E.

⁷ ICH Harmonised Tripartite Guideline. The Common Technical Document for The Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – M4Q(R1). Quality Overall Summary of Module 2. Module 3: Quality.

⁸ RED PARF –OPS. Requisitos Armonizados para el Registro de vacunas en la Región de las Américas y Guía para la preparación de una solicitud de Registros Sanitarios.

⁹ Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 1782 del 2014. Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las evaluaciones farmacológica y farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite de registro sanitario. 2014.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 5 de 51

limitan a cultivo de células de origen humano o animal, cultivo y propagación de microorganismos y virus, procesamiento a partir de tejidos o fluidos biológicos humanos o animales, transgénesis, técnicas de Ácido Desoxirribonucléico (ADN) recombinante, y técnicas de hibridoma. Los medicamentos que resultan de estos tres últimos métodos se denominan biotecnológicos.

PARÁMETRO CRITICO DEL PROCESO (CPP)¹⁰: Corresponde a un parámetro del proceso cuya variabilidad tiene un impacto sobre un atributo crítico de calidad, y por lo tanto, debe ser monitoreado o controlado para asegurar que el proceso genere un producto con la calidad deseada.

PRINCIPIO ACTIVO¹¹: Corresponde a la sustancia activa no formulada que posteriormente puede someterse al proceso de formulación, generalmente con excipientes.

PRODUCTO TERMINADO¹¹: Forma farmacéutica final que paso por todos los estadios de fabricación incluyendo el acondicionamiento en el envase final.

REGISTRO SANITARIO¹²: Es el documento público expedido por el Invima o la autoridad delegada, previo el procedimiento tendiente a verificar el cumplimiento de los requisitos técnico legales establecidos en el presente Decreto, el cual faculta a una persona natural o jurídica para producir, comercializar, importar, exportar, envasar, procesar y/o expender los medicamentos cosméticos, preparaciones farmacéuticas a base de recursos naturales, productos de aseo, higiene y limpieza y otros productos de uso doméstico.

RIESGO²: La combinación de la probabilidad de ocurrencia de un daño y la severidad del mismo.

VALIDACIÓN⁸: Serie de procedimientos o acciones documentadas, en concordancia con los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación, que demuestra que los procesos, equipos, materiales, actividades o sistemas cumple con las especificaciones predeterminadas y atributos de calidad.

VIDA ÚTIL¹¹: Período de tiempo dentro del cual se espera que la vacuna mantenga sus especificaciones de calidad establecidas en el registro sanitario, si es almacenada correctamente según las recomendaciones del fabricante, de acuerdo con lo demostrado por los estudios de estabilidad efectuados en la vacuna. También se conoce como período de vigencia o fecha de caducidad.

¹⁰ ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Development. Q8(R2).

¹¹ ICH Harmonised Tripartite Guideline. Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A (R2). Versión 4. Q1A(R2).

¹² Ministerio de Salud y Protección Social. 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".

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 6 de 51

5. DOCUMENTOS DE REFERENCIA

- Decreto 334 de 2022. Disposiciones para la renovación, modificación y suspensión de registros sanitarios de medicamentos de síntesis química, gases medicinales, biológicos y homeopáticos.
- Directrices sobre procedimientos y requisitos de datos para cambios a productos bioterapéuticos aprobados. Anexo 3. Comité de Expertos de la OMS en Normalización Biológica Sexagésimo octavo informe.
- Directrices sobre procedimientos y requisitos de datos para cambios a vacunas aprobadas. Anexo 4. Comité de Expertos de la OMS en Normalización Biológica Sexagésimo quinto informe.
- Cambios posteriores al aviso de cumplimiento (NOC): documento de calidad. Ottawa: Health Canadá; 2019.
- Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2). ICH Harmonised Tripartite Guideline.
- Stability testing: photostability testing of new drug substances and products Q1B. ICH Harmonised Tripartite Guideline.
- Impurities in new drug products Q3b(R2). ICH Harmonised Tripartite Guideline.
- Impurities: guideline for residual solvents Q3C(R6). ICH Harmonised Guideline.
- Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin Q5A(R1). ICH Harmonised Tripartite Guideline.
- Quality of biotechnological products: analysis of the expression construct in cells used for production of r-dna derived protein products Q5B. ICH Harmonised Tripartite Guideline.
- Quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/biological products Q5C. ICH harmonised tripartite guideline.
- Derivation and characterisation of cell substrates used for production of biotechnological/biological products Q5D. ICH Harmonised Tripartite Guideline.
- Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A. ICH Harmonised Tripartite Guideline.
- Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products Q6B. ICH Harmonised Tripartite Guideline.
- Comparabilidad de productos biotecnológicos / biológicos sujetos a cambios en su fabricación. proceso. ICH Guideline Q5E. Ginebra: Conferencia internacional sobre armonización de técnicas Requisitos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano; 2004


6. DESARROLLO DE LA GUÍA

PRINCIPIOS GENERALES

- Este instructivo contempla las principales variaciones o modificaciones asociadas a calidad presentadas ante el INVIMA. No contempla las modificaciones asociadas a seguridad y eficacia, ni las modificaciones asociadas de aspectos legales.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 7 de 51

- Las modificaciones de calidad se definen como aquellas que varían lo registrado en el módulo 3 del CDT 3, que obedecen principalmente a cambios en el proceso de manufactura, materias primas, estándares, especificaciones, metodologías de análisis, validaciones o estabildades, entre otras.
- Esta guía es orientativa en cuanto a requisitos para realizar las modificaciones. Sin embargo, el INVIMA puede solicitar documentación adicional de soporte no contemplada en esta guía con el fin de suplir faltantes o inquietudes generadas durante el estudio de cada caso en particular.
- La clasificación por niveles de las modificaciones se hizo en base a un análisis de riesgo que tomo en consideración el impacto, complejidad y severidad de la variación o modificación.
- Es recomendable se agrupe las modificaciones de acuerdo al nivel siempre que exista una relación, entre ellas, para someterse a la Agencia Sanitaria en único paquete. Sin embargo y si la tarifa lo cubre, es posible realizar múltiples modificaciones de niveles diferentes, en una misma solicitud, para lo cual se clasificará en el nivel más alto de ellas o al siguiente nivel superior, sobre la base del impacto potencial de la totalidad de los cambios en la calidad, seguridad y eficacia del producto. No está permitida la combinación de las modificaciones de calidad con las de seguridad y eficacia, ni con las legales, en un solo trámite.
- Algunos cambios en la información registrada, que no se encuentren estipulados en esta guía, que potencialmente tengan un impacto menor sobre el nivel seguridad, calidad o eficacia, podrían ser sometidos como alcances al expediente del registro sanitario del producto. Sin embargo, para realizarse deben ser dialogados y autorizados previamente con el instituto para su sometimiento
- Para cambios de fabricación no descritos que potencialmente tengan un impacto medio o mayor sobre el nivel seguridad, calidad o eficacia, el titular y fabricante del producto a su juicio, conocimiento, datos históricos y experiencia sobre el producto deberá presentar la información apropiada de soporte. Se recomienda al interesado para mayor orientación, sostener diálogos previos con la agencia sanitario antes del sometimiento
- 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.
- Es aconsejable que se aporte la aprobación del cambio por parte de una agencia de referencia de tenerse como una evidencia de respaldo. Esta no es vinculante para el INVIMA ni debe interpretarse por ello exista imposibilidad de que la entidad sanitaria se forme su propio juicio y decisión
- La autoridad sanitaria, basado en un análisis preliminar, podrá establecer que es necesario re-clasificar el nivel de riesgo para algunas modificaciones de calidad, en cuyo caso solicitará al interesado nueva documentación, que le permita al Invima evaluar y definir si el nivel de riesgo se mantiene o debe ser elevado a un nivel superior. Para modificaciones de implementación inmediata, la autoridad sanitaria podrá solicitar que sean reversadas y reclasificadas a un nivel de impacto mayor si se compromete la calidad, seguridad y eficacia del medicamento
- Para el caso de medicamentos cuya presentación contenga diluyente para reconstituir y/o diluir necesarios para la administración, dado que este hace parte integral del producto, la vida útil que se otorga no es independiente, por lo cual se asignará la vida útil que corresponde a la menor entre los componentes que conformen el medicamento.


	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 8 de 51

- Para realizar una modificación el Registro sanitario debe encontrarse en alguno de los siguientes estados: vigente, en trámite de renovación, temporalmente no comercializado o bajo figura de suspensión
- Si alguna de las modificaciones a realizar exige requisitos sobre los dispositivos médicos, tenga presente para ello que los mismos deben figurar en el Certificado de Venta Libre (CVL ó CPP) o tener Registro Sanitario en Colombia. Así mismo, debe allegar las especificaciones técnicas de calidad (puede estar cubierto por los certificados analíticos) y/o descripción del dispositivo. En caso de que aplique, las pruebas de idoneidad o funcionamiento y compatibilidad con el medicamento. La entidad reguladora podrá solicitar el certificado de no requiere para algunos dispositivos médicos
- De acuerdo a las guías internacionales ICH, es permitido bajo justificación técnica, el desarrollo de los estudios de estabilidad bajo un diseño matricial (matrixing) o análisis de extremos (bracketing), que pueden utilizarse para disminuir la cantidad de pruebas requeridas para determinar la vida útil del medicamento

Información general para la realización de modificaciones

De manera general, todas las solicitudes de modificaciones que se presenten siguiendo los lineamientos establecidos en esta guía, deberán cumplir con los siguientes apartados además de los requisitos específicos para cada modificación:


- Deberá allegarse 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
- Formulario de solicitud del trámite en su versión más actualizada.
- Solicitud expresa de la modificación, la cual debe incluir como mínimo una descripción del cambio solicitado, tabla comparativa antes/ahora, resumen de la justificación y listado de los anexos de soporte relacionados con la modificación planteada.
- En caso de que el trámite lo realice un tercero, deberá contar con el poder debidamente conferido para la solicitud, documentación que deberá allegarse junto con los requisitos técnicos y/o legales necesarios para el cambio propuesto.
- Las secciones del CTD que resulten impactadas por la modificación que se solicite, deberán ser actualizadas conforme a la normativa vigente.
- Certificado de aprobación de la modificación emitido por parte de una agencia sanitaria de referencia, si cuenta con ello.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 9 de 51

A. MODIFICACIONES ASOCIADAS AL PROCESO DE MANUFACTURA

Nota: A los efectos de este cambio, la fabricación se refiere a operaciones unitarias en el proceso de fabricación y no pretende referirse a sitios donde se realicen actividades de control de calidad, almacenamiento o transporte.


Descripción del cambio	Datos de soporte	Nivel decreto 344	Recomendaciones
Modificaciones del proceso de manufactura			
Cambio en el proceso de manufactura del Ingrediente Farmacéutico Activo, intermedios y/o producto terminado.	2, 5, 6, 8-11, 13-17, 19	Mayor	1-7
Adición de un nuevo "holding step" o cambios en los parámetros aprobados de "holding step" para el Ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado.	5,8,11,13	Mayor	7,8
Cambio en el tamaño de lote y escalas de producción para el Ingrediente Farmacéutico Activo, Diluyente Biológico y/o producto terminado	1, 2, 5, 7, 8, 11 - 13, 15-17, 19	Mayor	3-5,7,9,10
Introducción de pasos de reprocesamiento	3,5,8,13, 15-17	Moderado	1, 3-5, 7
Actualizaciones o cambios en el sistema de codificación de lotes	4,18	Menor	11
Datos de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Certificado de ampliación de las Buenas Prácticas de Manufactura emitido por una agencia de referencia, si cuenta con ello, con el cumplimiento de los requisitos legales para su validez y eficacia. 2. Informe de análisis y gestión del riesgo (ICHQ9) que evalúe el impacto del cambio sobre la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado. 3. Documento que soporte la justificación del nuevo paso de reprocesamiento a incluir (Datos que respalden la causa raíz y efecto del reprocesamiento) . 4. Descripción detallada del sistema de codificación de lote. 5. Diagrama de flujo y descripción narrativa (incluidos las etapas, parámetros y controles) incluyendo los cambios propuestos en el proceso de fabricación del ingrediente activo farmacéutico y /o producto terminado, según aplique. 6. Información sobre la caracterización y las pruebas del banco celular de posproducción para el ingrediente farmacéutico activo, si el cambio resulta en un aumento en el número de generaciones de una población celular. 7. Si el cambio en la escala resulta en un aumento en el número de duplicaciones de población o subcultivos, información sobre la caracterización y prueba del banco de células de postproducción para el producto recombinante o de la sustancia farmacológica para el producto no recombinante. 			

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 10 de 51

8. Informe de la validación del proceso del ingrediente activo farmacéutico y /o producto terminado en las etapas críticas afectadas por el cambio propuesto, que demuestre el desempeño del proceso y la consistencia de los lotes manufacturados.
9. Información relacionada con la evaluación de seguridad viral y contaminación potencial con agentes adventicios.
10. Comparabilidad del Ingrediente farmacéutico activo previo al cambio y posterior al cambio con respecto a la caracterización (estructura, química, propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza, las impurezas, los contaminantes y otras pertinentes), según corresponda.
11. Comparabilidad del proceso de fabricación antes y después, basada en la demostración de la similitud estadística de los controles en proceso involucrados en las etapas críticas de la fabricación del cambio realizado.
12. Si el cambio en la escala es sobre la sustancia activa allegar la comparabilidad del Ingrediente farmacéutico Activo previo al cambio y posterior al cambio con respecto a la caracterización (propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza, las impurezas y los contaminantes)
13. Descripción y análisis de datos en tres lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado y/o ingrediente farmacéutico activo, correspondientes al estado previo y posterior al cambio, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación.
14. Acorde a los resultados del ejercicio de comparabilidad deberá presentar si es el caso, estudios no clínicos y/o clínicos que garanticen que la variabilidad en las características del producto no es relevante a nivel de seguridad y eficacia.
15. Perfil de degradación comparativos y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos pre y post-cambios, en al menos tres lotes por mínimo 6 meses, si no cuenta con estudios de estabilidad naturales completos.
16. Datos de estabilidad natural en al menos 3 lotes comerciales comparativos pre y post cambio.
17. Protocolo de estabilidad post-aprobación actualizado incluyendo los lotes en curso y nuevos lotes con el cambio solicitado.
18. Solicitud de agotamiento de materiales de envase y empaque o producto terminado, si derivado de la modificación aplica.
19. Información del Plasma Master File (PMF) junto con sus certificados de liberación del pool de plasma de partida del fabricante y certificados de liberación actualizados del PMF por una Agencia sanitaria para el caso de hemoderivados.

Recomendaciones


1. Tenga en cuenta que las modificaciones propuestas en el proceso deben estar técnicamente sustentadas y deben reflejar un proceso controlado y un producto consistente.
2. Esta modificación no incluye cambios en las semillas o en los bancos celulares; deberá surtir la modificación correspondiente para tal fin.
3. Recuerde que deberá allegar el reporte completo de los estudios de estabilidad natural hasta tiempo de vida útil una vez estos finalicen; además, en caso de falla o incumplimiento de los parámetros establecidos para los estudios en curso, deberá reportar el análisis y medidas tomadas ante el Instituto.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 11 de 51

<p>4. Si los estudios de estabilidad acelerados y/o degradativos comparativos pre y post cambios demuestran diferencias significativas, la estabilidad deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos.</p> <p>5. Los estudios de estabilidad deben estar en concordancia con la Resolución 3690 de 2016, farmacopeas oficiales y guías internacionales de WHO e ICH en materia de estabilidad de medicamentos biológicos y/o biotecnológicos</p> <p>6. Si hay un cambio en el proceso de manufactura de un excipiente de origen biológico deberá surtirse mediante la modificación creada para ese fin.</p> <p>7. Los informes y/o protocolos allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos por la USP, Ph. Eur y demás farmacopeas oficiales en Colombia o Guías ICH, según corresponda.</p> <p>8. Tenga en cuenta que las modificaciones propuestas en los "holding step" deben estar técnicamente sustentadas y deben reflejar que el proceso de manufactura se encuentra bajo control.</p> <p>9. Tenga en cuenta que las modificaciones propuestas para el cambio de tamaño de lote y escalas de producción deben estar técnicamente sustentadas y deben reflejar que el producto terminado mantiene las características de calidad seguridad y eficacia previamente establecidas</p> <p>10. En el caso de que el certificado de ampliación de BPM fue emitido por el Invima, mencionar el número de resolución de la aprobación de la modificación a este certificado.</p> <p>11. El sistema de codificación debe permitir llevar una trazabilidad única por lote de fabricante.</p>

B. MODIFICACIONES RELACIONADAS CON CONTROLES Y PARÁMETROS DEL PROCESO

Descripción del cambio	Datos de soporte	Nivel decreto 344	Recomendaciones
Adición o eliminación de presentación comercial			
Ampliación de los límites de los parámetros y/o controles del proceso de manufactura del Ingrediente Farmacéutico Activo, diluyente, intermedios y/o producto terminado.	2,5-8	Mayor	1-3
Estrechamiento de los límites de los parámetros y/o controles del proceso de manufactura del Ingrediente Farmacéutico Activo, diluyente, intermedios y/o producto terminado.	2, 6, 8	Moderado	1, 2, 4
Adición, eliminación, sustitución en los controles y parámetros del proceso del Ingrediente	1, 3 - 6	Mayor	1,2

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 12 de 51

Farmacéutico Activo, intermedios, diluyente y/o producto terminado.			
---	--	--	--

Datos de soporte


1. Documento que soporte la justificación del cambio en los parámetros y/o controles en proceso
2. Informes técnicos de data histórica que justifique estadísticamente el cambio en los parámetros y/o controles en proceso
3. Informe de análisis y gestión del riesgo (ICHQ9) que evalué el impacto del cambio en el proceso y la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado
4. Diagrama de flujo y descripción narrativa (incluidos las etapas, parámetros y controles) incluyendo los cambios propuestos en el proceso de fabricación del ingrediente activo farmacéutico y /o producto terminado, según aplique.
5. Comparabilidad del proceso de fabricación antes y después, basada en la demostración de la similitud estadística de los controles y parámetros en proceso, involucrados en las etapas críticas de la fabricación del cambio realizado.
6. Descripción y análisis de datos en tres lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado y/o ingrediente farmacéutico activo, correspondientes al estado previo y posterior al cambio, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación.
7. Resultados de la validación del proceso que demuestre que los criterios actualizados no impactan negativamente el desempeño del proceso y la consistencia de los lotes manufacturados
8. Información del Plasma Master File (PMF) junto con sus certificados de liberación del pool de plasma de partida del fabricante y certificados de liberación actualizados del PMF por una Agencia sanitaria para el caso de hemoderivados.

Recomendaciones

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

C. MODIFICACIONES RELACIONADAS CON ESTÁNDARES


Descripción del cambio	Datos de soporte	Nivel decreto 344	Recomendaciones
Modificaciones relacionadas con estándares			
Cambio de un estándar de referencia de uno in-house a uno farmacopeico.	1	Menor	1

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 13 de 51

Actualización de especificaciones y/o metodologías analíticas en estándares in-house y secundarios del Ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado	2-5	Moderado	2-4
Calificación de nuevos lotes de estándar secundario, empleados en el ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado	6-7	Moderado	5
Actualización de protocolos de estándares de referencia, empleados en el ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado	8-9, 15	Moderado	2
Calificación de nuevos lotes de estándar in-house empleados en el ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado.	7-8, 10-12	Moderado	2
Cambio de la vida útil o periodo de re-test del estándar in-house o secundarios empleados para el Ingrediente Farmacéutico Activo y/o Producto terminado	5, 13-14	Moderado	2

Datos de soporte

1. Ficha técnica del estándar farmacopeico (número de lote, fecha de vencimiento, proveedor de origen)
2. Calificación o Calibración de los estándares o materiales de referencia propuestos, junto con soportes y certificados de análisis
3. Informes de validación o verificación en los parámetros de las metodologías analíticas que se vean afectados con la variación de la especificación o justificación en caso de que no se vean afectados los parámetros
4. Informes de equivalencia entre las metodologías analíticas cuando se emplea un método diferente al farmacopeico
5. Información básica del origen y fabricación del estándar de referencia cuando este sea no farmacopeico, y cuando sea farmacopeico información de identificación (número de lote, fecha de vencimiento, proveedor de origen)
6. Verificación de la aptitud de uso o calibración contra el estándar primario/farmacopeico, junto con sus soportes y certificado de análisis
7. Para estándar in-house suministrar información básica del origen, fabricación y/o purificación, tipo y tamaño de los lotes. Para un estándar secundario allegar información básica del origen, tipo, tamaño y fecha de fabricación, y adicionalmente se requiere la información del estándar primario relacionada con la identificación (número de lote, fecha de vencimiento, proveedor de origen, fecha de adquisición).
8. Documento que soporte la justificación del cambio, actualización o modificación en el estándar de referencia, especificación y/o protocolo de calificación
9. Declaración del fabricante que los cambios registrados en el protocolo no obedecen a modificaciones en la vida útil, especificaciones, condiciones de almacenamiento o

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 14 de 51


- técnicas analíticas empleadas de los estándares; en caso de serlo, deberá indicar los números de resoluciones por las cuales fueron aprobados estos previamente por la entidad
10. Calificación o Calibración de los estándares o materiales de referencia propuestos, junto con soportes y certificados de análisis
 11. Caracterización del lote estándar respecto a sus propiedades fisicoquímicas, actividad biológica, pureza, impurezas y estructura química
 12. Allegar la descripción del proceso de fabricación y / o purificación, condiciones de almacenamiento y la estabilidad del material de referencia
 13. Protocolo e informes de resultados de la calificación y pruebas de estabilidad que respalden la extensión o disminución de la vida útil del estándar de referencia in-house o secundario.
 14. Para estándares in-house los certificados de análisis con soportes, y para un estándar secundario el certificado de estandarización frente al primario.
 15. Informe del protocolo actualizado

Recomendaciones

1. Si el cambio es para alinearse a los requerimientos del estándar establecidos por una farmacopea aceptada, se debe especificar la farmacopea, edición y monografía empleada.
2. Los informes y/o protocolos allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos por la USP, Ph. Eur y demás farmacopeas oficiales en Colombia o Guías ICH, según corresponda.
3. Si la actualización de la especificación se realiza para alinear los requerimientos del estándar a los establecidos por una farmacopea aceptada, se debe especificar la farmacopea, edición y monografía empleada.
4. El cambio en metodologías de análisis debe cumplir con el artículo 95 del Decreto 2106 de 2019 o la que lo sustituya o modifique
5. Los informes y/o protocolos allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos por la USP, Ph. Eur y demás farmacopeas oficiales en Colombia o Guías ICH, según corresponda.

D. MODIFICACIONES RELACIONADAS CON ESPECIFICACIONES Y MÉTODOS ANALÍTICOS


Descripción del cambio	Datos de soporte	Nivel decreto 344	Recomendaciones
Modificaciones relacionadas con especificaciones y métodos analíticos			
Estrechamiento de los límites de especificación de materiales de partida, bancos celulares/semilla, excipientes o adyuvante para la elaboración de Ingrediente Farmacéutico Activo, diluyente, intermedios y/o producto terminado.	1 - 4, 9, 13	Moderado	1 -3, 5, 13

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 15 de 51

Actualización de especificaciones y/o metodologías analíticas para el control de excipientes	1, 3, 5 - 8,	Menor	14-18
Ampliación de los límites de especificación de materiales de partida, bancos celulares/semilla, excipientes o adyuvante para la elaboración de Ingrediente Farmacéutico Activo, diluyente, intermedios y/o producto terminado.	1-4, 9, 10, 13	Mayor	1-5
Actualización de especificaciones y/o metodologías analíticas para el Ingrediente Farmacéutico Activo, diluyente, adyuvante, intermedios y/o producto terminado (pruebas de liberación y estabilidad), conforme a las farmacopeas	5-7, 11	Moderado	6 -9
Actualización de especificaciones y/o metodologías analíticas para el Ingrediente Farmacéutico Activo, diluyente, adyuvante, intermedios y/o producto terminado (pruebas de liberación y estabilidad), no Farmacopeicos	1, 5 - 8, 11 - 13	Mayor	5,6 , 10-12

Datos de soporte


1. Documento que soporte la justificación del cambio/actualización en la especificación y/o metodologías analíticas involucradas en la modificación solicitada
2. Actualización de especificaciones de los materiales de partida, bancos celulares/semilla, excipientes o adyuvante
3. Resultados o certificados de análisis de los materiales de partida, bancos celulares/semilla, excipientes o adyuvante y/o certificados del proveedor, según corresponda.
4. Actualización del protocolo de calificación de los bancos celulares o lotes semilla, en caso que aplique
5. Especificaciones actualizadas en un formato tabular comparativo antes y después del cambio propuesto, para el excipiente, ingrediente farmacéutico activo, diluyente, adyuvante, intermedios y/o producto terminado, según la modificación solicitada
6. Actualización de los procedimientos operativos estándar (POE), si aplica
7. Informe de validación o verificación de la metodología analítica conforme a los lineamientos farmacopeicos establecidos, si aplica
8. Informes de equivalencia entre las metodologías analíticas cuando se emplea un método diferente al farmacopeico, o se reemplaza un método o test por otro.
9. Declaración de que los procedimientos analíticos y los materiales de partida corresponden a los previamente aprobados
10. Descripción y análisis de datos en tres lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado y/o ingrediente farmacéutico activo, correspondientes al estado previo y posterior al cambio, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 16 de 51

11. Certificados analíticos de tres lotes, con resultados que demuestran la consistencia de la calidad de la nueva especificación o cambio en la metodología analítica empleada
12. Basados en un análisis de riesgo, allegar si es necesario los estudios no clínicos y/o clínicos, mostrando que los cambios en las especificaciones no son relevantes a nivel de seguridad y eficacia
13. Información del Plasma Master File (PMF) junto con sus certificados de liberación del pool de plasma de partida del fabricante y certificados de liberación actualizados del PMF por una Agencia sanitaria para el caso de hemoderivados

Recomendaciones

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

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 17 de 51


<p>16. Cuando el cambio corresponda a una eliminación de un test debe demostrarse que es redundante con otra prueba o ya no es exigida por las farmacopeas oficiales vigentes.</p> <p>17. Recuerde que el cambio en las especificaciones no puede afectar la funcionalidad del excipiente, ni tener un impacto en la calidad del producto terminado.</p> <p>18. Recuerde que estos cambios no se deben a problemas recurrentes o eventos imprevistos en la fabricación o problemas relacionados con la estabilidad.</p>

E. MODIFICACIONES RELACIONADAS CON CAMBIOS EN MATERIAS PRIMAS Y EXCIPIENTES


Descripción del cambio	Datos soporte	de Nivel decreto 344	Recomendaciones
Adición o eliminación de proveedor			
Adición o sustitución en el proveedor de materias primas o excipientes de origen sintético para el Ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado.	4, 20,29	Menor	1-3
Adición o sustitución en el proveedor de materias primas o excipientes de origen biológico o humano para el Ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado.	5, 7, 9 - 11, 20, 29, 33	Mayor	1-2
Cambios en la fuente de los materiales de partida o excipiente			
Cambios en la fuente de materias primas o excipientes de origen sintético, vegetal y/o biológico a una fuente de origen biológico o humano	1 -3, 5, 7, 10 - 13, 19-23, 26, 29	Mayor	2, 3-8
Cambios en la fuente de materias primas o excipientes de origen biológico a una fuente de origen sintético o vegetal.	2,3, 6, 7, 19 - 23	Moderado	2, 4-9
Cambios de excipientes y materiales de partida del Ingrediente Farmacéutico Activo, intermedios y producto terminado	1 -3, 8 -28, 30-32	Mayor	3, 5-8 ,10,11
Datos de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> Informe de análisis y gestión del riesgo (ICHQ9) que evalúe el impacto del cambio solicitado sobre el proceso de fabricación y especificaciones de la sustancia activa y/o producto terminado Especificaciones actualizadas del material de partida y/o excipiente del fabricante Certificado de análisis del material de partida y/o excipiente del fabricante, para al menos tres lotes a escala comercial del excipiente propuesto 			

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 18 de 51

<p>4. Certificados de análisis del excipiente o materia prima fabricado por el nuevo proveedor</p> <p>5. Certificados o declaración del proveedor del material o excipientes de partida, en el cual se indique que el proceso se llevó a cabo en sitios autorizados para el sacrificio, a partir de animales que cumplen con los requisitos de salud adecuados</p> <p>6. Declaración del fabricante del excipiente de que la manufactura de este es completamente de origen vegetal o sintético</p> <p>7. Presentar un reporte donde se demuestre la comparabilidad entre el material de partida o excipiente propuesto y el aprobado, el cual debe estar enfocado en la caracterización fisicoquímica y el perfil de impurezas</p> <p>8. Para excipientes y/o materiales de partida obtenidos de, o fabricadas con, reactivos obtenidos de fuentes que están en riesgo de transmitir encefalopatía espongiiforme bovina/agentes de encefalopatía espongiiforme transmisible (EEB / EET) (por ejemplo, origen de rumiantes), información y evidencia de que el material no representa un riesgo potencial de EEB/EET (por ejemplo, nombre del fabricante, especie y tejidos de los que el material es un derivado, país de origen de los animales de origen, uso y aceptación previa del material)</p> <p>9. Si el excipiente cumple funciones de preservante, deberá presentar una prueba que evalúe la eficacia antimicrobiana y el contenido del preservante</p> <p>10. Evaluación de seguridad viral y contaminación potencial con agentes adventicios (pp. ej., impacto en los estudios de eliminación viral) en ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado por el cambio de proveedor o inclusión del nuevo material de partida y/o excipiente de origen biológico o biotecnológico</p> <p>11. En caso de excipientes derivados del plasma humano, allegar datos completos de fabricación y seguridad clínica desde la recolección hasta la fabricación, para respaldar su uso propuesto</p> <p>12. Para el caso de excipientes de origen biológico o biotecnológico, deberá allegar información sobre el proceso de fabricación y los controles realizados en pasos críticos del proceso de fabricación del excipiente propuesto</p> <p>13. Estudios de inmunogenicidad con el nuevo excipiente de acuerdo con lo establecido en la normativa vigente; en caso de no requerirlos, deberá allegar justificación que lo soporte</p> <p>14. Diagrama de flujo y descripción narrativa (incluidos las etapas, parámetros y controles) incluyendo los cambios propuestos en el proceso de fabricación del ingrediente activo farmacéutico y /o producto terminado, según aplique</p> <p>15. Actualización sobre especificaciones y procedimientos analíticos del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado, si se ven afectados por el cambio del nuevo material de partida y/o excipiente</p> <p>16. Validación/verificación de procedimientos analíticos del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado, considerando los parámetros que se vean afectados por la inclusión del nuevo material de partida y/o excipiente</p> <p>17. Informe de validación de proceso del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado, con el cambio en el excipiente y/o material de partida que demuestre la consistencia del proceso</p> <p>18. Comparabilidad del proceso de fabricación del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado antes y después, basada en la demostración de la similitud estadística de los controles en proceso involucrados en las etapas críticas de la fabricación del cambio realizado</p>
--

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 19 de 51

<p>19. Comparabilidad del Ingrediente farmacéutico activo previo al cambio y posterior al cambio con respecto a la caracterización (estructura, química, propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza, las impurezas, los contaminantes y otras pertinentes), para cambios en materiales de partida involucrados en el proceso de fabricación de este.</p> <p>20. Descripción y análisis de datos en tres lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado y/o ingrediente farmacéutico activo, correspondientes al estado previo y posterior al cambio, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación</p> <p>21. Perfil de degradación comparativos y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos pre y post-cambios del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado, en al menos tres lotes por mínimo 6 meses, si no cuenta con estudios de estabilidad naturales completos</p> <p>22. Datos de estabilidad natural del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado en al menos 3 lotes comerciales comparativos pre y post cambio. Se acepta data por 6 meses si cuenta con perfil de degradación y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos favorable.</p> <p>23. Protocolo de estabilidad post-aprobación del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado actualizado, incluyendo los lotes en curso y nuevos lotes con el cambio solicitado</p> <p>24. Informe de estudios de estabilidad del producto reconstituido (cuando aplique), conforme con la legislación vigente, siguiendo las guías de ICH Q5C</p> <p>25. Presentar estudios de excursiones de temperatura por debajo y encima de la temperatura recomendada de almacenamiento, con la nueva formulación</p> <p>26. Acorde a los resultados del ejercicio de comparabilidad deberá presentar si es el caso, estudios no clínicos y/o clínicos que garanticen que la variabilidad en las características del producto no es relevante a nivel de seguridad y eficacia</p> <p>27. Descripción de la fórmula del lote y la formula estandarizada del producto terminado</p> <p>28. Basado en el análisis de riesgo allegar la Información sobre lixiviables y extraíbles cuando se trate de un cambio de excipientes</p> <p>29. Para ingredientes farmacéuticos activos obtenidos de, o fabricadas con, reactivos obtenidos de fuentes que están en riesgo de transmitir encefalopatía espongiforme bovina/agentes de encefalopatía espongiforme transmisible (EEB / EET) (por ejemplo, origen de rumiantes), información y evidencia de que el material no representa un riesgo potencial de EEB/EET (por ejemplo, nombre del fabricante, especie y tejidos de los que el material es un derivado, país de origen de los animales de origen, uso y aceptación previa del material)</p> <p>30. Para ingredientes farmacéuticos activos obtenidos del material biológico certificados de salud animal expedidos por veterinarios oficiales o una declaración de salud de animales adecuados para uso humano</p> <p>31. Artes de material de envase y empaque/Información para prescribir/Inserto/Declaración sucinta (las tres últimas en caso que aplique) conforme a la normatividad vigente, sin modificar los textos previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando lo relacionado con la modificación solicitada</p> <p>32. Solicitud de agotamiento de materiales de envase y empaque o producto terminado, si derivado de la modificación aplica</p>

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 20 de 51


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

Recomendaciones

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

F. MODIFICACIONES RELACIONADAS CON LOS EQUIPOS DE FABRICACIÓN

Descripción del cambio	Datos de soporte	Nivel decreto 344	Recomendaciones
Modificaciones asociadas con equipos implicados en la fabricación			
Cambios relacionados con equipos implicados en la fabricación del	1-13	Mayor	1-10

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 21 de 51


Ingrediente farmacéutico activo, Producto Intermedio, Diluyente y/o Producto farmacéutico terminado			
---	--	--	--

Datos de soporte

1. Certificado, resolución o acta de visita de BPM en la cual conste el concepto favorable del cambio relacionado con el equipo implicado en el proceso de manufactura; esto si el cambio aplica a una modificación de la certificación. En el caso de establecimientos visitados por el INVIMA, esta información será verificada directamente por la entidad.
2. Diagrama de flujo y descripción narrativa (incluidos las etapas, parámetros y controles) incluyendo los cambios propuestos en el proceso de fabricación, según aplique.
3. Informe de la validación del proceso en las etapas críticas afectadas por el cambio propuesto, que demuestre el desempeño del proceso y la consistencia de los lotes manufacturados.
4. Descripción y análisis de datos en tres lotes consecutivos a escala comercial correspondientes al estado previo y posterior al cambio, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación. (certificados de análisis deben ser provistos en la sección del CTD correspondiente).
5. Información sobre la calificación del equipo, planos mecánicos y estudios de lixiviables y extraíbles con el producto a evaluar de acuerdo a la etapa de fabricación involucrada.
6. Información sobre el equipo nuevo y comparación de similitudes y diferencias en cuanto a principios de funcionamiento y especificaciones entre el equipo nuevo y el reemplazado.
7. Comparabilidad del proceso de fabricación antes y después, basada en la demostración de la similitud estadística de los controles y parámetros en proceso, involucrados en las etapas críticas de la fabricación del cambio realizado.
8. Comparabilidad del Ingrediente farmacéutico activo previo al cambio y posterior al cambio con respecto a la caracterización (estructura, química, propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza, las impurezas, los contaminantes y otras pertinentes), según corresponda.
9. Perfil de degradación comparativos y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos pre y post-cambios, en al menos tres lotes por mínimo 6 meses, si no cuenta con estudios de estabilidad naturales completos.
10. Datos de estabilidad natural en al menos 3 lotes comerciales comparativos pre y post cambio. Se acepta data por 6 meses si cuenta con perfil de degradación y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos favorable.
11. Protocolo de estabilidad post-aprobación actualizado incluyendo los lotes en curso y nuevos lotes con el cambio solicitado.
12. Protocolos, procedimientos y registros actualizados cuando se trata de un equipo para uso compartido.
13. Protocolos, procedimientos y registros actualizados cuando se trata de un equipo para uso compartido

Recomendaciones


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

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 22 de 51

2. Recuerde que deberá allegar el reporte completo de los estudios de estabilidad natural hasta tiempo de vida útil una vez estos finalicen; además, en caso de falla o incumplimiento de los parámetros establecidos para los estudios en curso, deberá reportar el análisis y medidas tomadas ante el Instituto.
3. Los estudios de estabilidad deben estar en concordancia con la Resolución 3690 de 2016, farmacopeas oficiales y guías internacionales de WHO e ICH en materia de estabilidad de medicamentos biológicos y/o biotecnológicos
4. Si los estudios de estabilidad acelerados y/o degradativos comparativos pre y post cambios demuestran diferencias significativas, la estabilidad deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos.
5. Nueva tecnología de biorreactores (por ejemplo, un cambio de biorreactores de acero inoxidable a biorreactores desechables) está excluida de esta modificación y debe tramitarse de acuerdo a la modificación de Cambio en el proceso de manufactura del Ingrediente Farmacéutico Activo, intermedios y/o producto terminado.
6. Los informes y/o protocolos allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos por la USP, Ph. Eur y demás farmacopeas oficiales en Colombia o Guías ICH, según corresponda.
7. Recuerde que las validaciones allegadas deben contar con información respecto a los atributos críticos de calidad (CQA), parámetros críticos del proceso (CPP), escalas de producción, equipos e instalaciones, entre otros.
8. Modificación aplicable para el diluyente que no cuente con Registro Sanitario en Colombia. Si el diluyente cuenta con Registro Sanitario en Colombia, esta debe realizarse en el correspondiente expediente.
9. Esta modificación es aplicable para la adición o reemplazo de un equipo, como por ejemplo: tanque de formulación, carcasa del filtro, liofilizador y línea de llenado.
10. Recuerde que si el diluyente ya cuenta con registro sanitario en Colombia la modificación debe haberse realizado previamente en el expediente correspondiente.

G. MODIFICACIONES RELACIONADAS CON EL SITIO DE FABRICACIÓN


Descripción del cambio	Datos de soporte	Nivel decreto 344	Recomendaciones
Adición o eliminación de presentación comercial			
Adición o sustitución de un envasador del Ingrediente Farmacéutico Activo, Producto Intermedio y/o Producto Farmacéutico Terminado	1, 2, 7, 10, 16, 17, 19 -23, 28	Mayor	7-12
Adición o sustitución de fabricante del Ingrediente Farmacéutico Activo, Producto Intermedio y/o Producto Farmacéutico Terminado.	1 -3, 7-9, 11-14, 16 - 27, 30, 31	Mayor	9-12 , 14 -16
Cambios o adición o sustitución del sitio de realización de pruebas de control de calidad para El	5, 15,	Moderado	13

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 23 de 51


Ingrediente Farmacéutico Activo, Intermedio y/o Producto Terminado			
Adición o sustitución de acondicionador secundario/empacador	1, 4, 8, 28, 31	Moderado	4-6
Exclusión de sitios de pruebas de control de calidad para el fabricante del Ingrediente farmacéutico activo, Producto Intermedio, Diluyente y/o Producto farmacéutico terminado	6, 8	Menor	1 - 3

Datos de soporte


1. Certificado de Buenas prácticas de manufactura (BPM) donde especifique la capacidad para las operaciones solicitadas de acuerdo con las áreas, proceso y método de fabricación, así como para el tipo y características del producto conforme a la normativa vigente. En el caso de establecimientos visitados por el INVIMA, esta información será verificada directamente por la entidad.
2. Certificado de venta libre o Certificado de producto farmacéutico del país de origen, de acuerdo con la legislación vigente.
3. Autorización expresa del titular avalando el nuevo laboratorio fabricante donde se declare las áreas y procesos a efectuar.
4. Acuerdo firmado que indique la relación entre el titular con el nuevo acondicionador, cuando aplique.
5. Evidencia de que la nueva compañía cumple con buenas prácticas de laboratorio
6. Declaración del titular indicando el sitio a excluir y justificación del mismo, adicional señalar quien será el encargado de llevar a cabo esa actividad en adelante, en el caso de que en el rol solo aparezca registrado un responsable.
7. Informe de análisis y gestión del riesgo (ICHQ9) que evalúe el impacto del cambio en el proceso y la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado
8. Matriz de responsabilidades actualizada que especifique el nombre del rol, dirección y responsabilidades (por ejemplo, fabricación sustancia activa, fabricación diluyente, procesos de purificación, envasado, liberación etc
9. Descripción detallada del sistema de codificación de lote
10. Descripción del sistema de numeración de lote empleado para el caso de vacunas
11. Formula de lote (incluyendo cantidad, excesos y rendimientos)
12. Diagrama de flujo y descripción narrativa (incluidos las etapas, parámetros y controles) del nuevo fabricante del ingrediente activo farmacéutico y /o producto terminado, según aplique
13. Información sobre los estándar o materiales de referencia para la evaluación del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado
14. Procedimientos analíticos, validaciones, verificaciones o transferencia de las metodologías analíticas para la evaluación del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado, en caso que aplique
15. Información que demuestra la calificación de la transferencia de tecnología, validación y/o la verificación (si es un ensayo farmacopeico)
16. Informe de validación del proceso de fabricación del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado, en las etapas del proceso impactadas por la modificación.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 24 de 51

<p>17. Comparabilidad del proceso de fabricación del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado antes y después, basada en la demostración de la similitud estadística de los controles en proceso involucrados en las etapas impactadas por la modificación</p> <p>18. Comparabilidad del Ingrediente farmacéutico Activo previo al cambio y posterior al cambio con respecto a la caracterización (estructura, química, propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza, las impurezas, los contaminantes y otras pertinentes), para el cambio o adición del fabricante del ingrediente farmacéutico activo</p> <p>19. Descripción y análisis de tres lotes consecutivos a escala comercial de la sustancia activa, productos intermedios y/o producto terminado, correspondientes al estado previo al cambio y posterior al cambio, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación</p> <p>20. Perfil de degradación comparativos y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos pre y post-cambios del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado, en al menos tres lotes mínimo 6 meses, si no cuenta con estudios de estabilidad naturales completos</p> <p>21. Datos de estabilidad natural del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado en al menos 3 lotes comerciales comparativos pre y post cambio</p> <p>22. Protocolo de estabilidad post-aprobación del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado actualizado, incluyendo los lotes en curso y nuevos lotes con el cambio solicitado</p> <p>23. Informe de estudios de estabilidad del producto reconstituido (cuando aplique), conforme con la legislación vigente, siguiendo las guías de ICH Q5C</p> <p>24. Presentar estudios de excursiones de temperatura por debajo y encima de la temperatura recomendada de almacenamiento, para el nuevo fabricante</p> <p>25. Acorde a los resultados del ejercicio de comparabilidad deberá presentar si es el caso, estudios no clínicos y/o clínicos que garanticen que la variabilidad en las características del producto no son relevantes a nivel de seguridad y eficacia</p> <p>26. Información sobre la calidad y los controles de los materiales (por ejemplo, materias primas, materiales de partida) utilizados en el proceso de fabricación</p> <p>27. Caracterización de Impurezas derivadas del proceso de fabricación del ingrediente farmacéutico activo o producto terminado</p> <p>28. Informe de validación del procedimiento de transporte y cadena de frío del principio activo, producto intermedio y producto terminado. Según corresponda.</p> <p>29. Informe de análisis de impacto para el suministro y distribución en el producto terminado: Debe exponerse el motivo de eliminación/exclusión, analizar causas, efectos y acciones en el suministro y distribución en Colombia</p> <p>30. Artes de material de envase y empaque/Información para prescribir/Inserto/Declaración sucinta (las tres últimas en caso de que aplique) ajustados conforme a lo requerido en la presente modificación acorde a la normatividad vigente, sin modificar los textos previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando el relacionado con la modificación solicitada</p> <p>31. Solicitud de agotamiento de materiales de envase y empaque o producto terminado, si derivado de la modificación aplica.</p>
<p>Recomendaciones</p> <p>1. Recuerde que el titular y fabricantes tiene la obligación de mantener vigente las buenas prácticas de manufactura, condiciones sanitarias para la planta de sacrificio y/o su equivalente, para cualquier interviniente en el proceso productivo. Por tanto, la autoridad sanitaria se encuentra en la facultad de verificar su estatus en esta modificación. Es</p>

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 25 de 51

<p>recomendable mantener actualizado el expediente con los links de consulta de los certificados o copia de los mismos. Esta información puede ser adjunta como parte de esta modificación.</p> <p>2. Debe existir al menos un rol aprobado en el registro sanitario que supla las actividades del o los roles a excluir, sin que implique cambio de modalidad</p> <p>3. En caso de que la exclusión se deba al incumplimiento de aspectos críticos de calidad, debe documentar las acciones realizadas para mitigar el riesgo del producto en el mercado. Esta información debe estar disponible para el eventual control posterior</p> <p>4. El contrato celebrado entre el titular y/o importador y el acondicionador debe especificar entre otras cosas la razón social y ubicación del establecimiento a contratar, el cual debe coincidir con el solicitado, el objeto del contrato incluyendo el producto a acondicionar, indicar el o (los) responsables de la liberación del producto terminado, las responsabilidades tanto del contratante como del contratista y debe estar debidamente firmado por las partes.</p> <p>5. Tener en cuenta que la dirección del acondicionador debe coincidir en los siguientes documentos: Solicitud expresa, contratos y en el certificado de BPM.</p> <p>6. 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 que el documento no establezca dicho término, este se entenderá de un (1) año a partir de la fecha de expedición del mismo.</p> <p>7. Recuerde allegar la actualización de la matriz de responsabilidades con el cambio solicitado aplicable a Colombia</p> <p>8. Los certificados de BPM otorgados por el INVIMA para envasadores, se verificarán en la base de datos del instituto.</p> <p>9. Los estudios de estabilidad deben estar en concordancia con la Resolución 3690 de 2016, farmacopeas oficiales y guías internacionales de WHO e ICH en materia de estabilidad de medicamentos biológicos y/o biotecnológicos</p> <p>10. Si los estudios de estabilidad acelerados y/o degradativos comparativos pre y post cambios demuestran diferencias significativas, la estabilidad deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos.</p> <p>11. Los informes y/o protocolos allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos por la USP, Ph. Eur y demás farmacopeas oficiales en Colombia o Guías ICH, según corresponda.</p> <p>12. Recuerde que deberá allegar el reporte completo de los estudios de estabilidad natural hasta tiempo de vida útil una vez estos finalicen; además, en caso de falla o incumplimiento de los parámetros establecidos para los estudios en curso, deberá reportar el análisis y medidas tomadas ante el Instituto.</p> <p>13. Tenga presente que para evidenciar el cumplimiento de BPL puede allegar, certificado de una autoridad o un instituto competente.</p> <p>14. Recuerde que las validaciones allegadas deben contar con información respecto a los atributos críticos de calidad (CQA), parámetros críticos del proceso (CPP), escalas de producción, equipos e instalaciones, entre otros.</p> <p>15. Si para el cambio o adición del fabricante deriva en un cambio en los materiales de partida, especificaciones, métodos de análisis, formulación deberá realizar la modificación tal fin.</p>
--

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 26 de 51


16. Entre los fabricantes no debe existir diferencias en la fuente de los materiales de partida y/o excipientes

H. MODIFICACIONES RELACIONADAS CON LOS BANCOS CELULARES Y SEMILLAS

Descripción del cambio	Datos de soporte	de Nivel decreto 344	Recomendaciones
Modificaciones relacionadas con los bancos celulares y semilla			
Cambios en el protocolo de calificación para el banco celular o semilla.	10.	Menor	1-2, 23.
Cambios en los sitios de almacenamiento/ sitios de prueba para bancos de células y semillas	1, 15, 17.	Moderado	1-2, 15, 25-27.
Cambio en el banco celular por ampliación en vida útil	9, 7, 20.	Moderado	1-2, 24-26.
Generación de nuevos lotes del banco celular de trabajo (WCB).	5, 9, 12, 22.	Moderado	1-5.
Generación de nuevos lotes del banco semilla de trabajo (WSL).	4, 9, 12, 22-23, 26-28, 31.	Moderado	1-2, 6-11.
Adaptación del banco celular maestro (MCB) a un nuevo medio de cultivo.	3, 5, 8-9, 12, 22, 24, 26-29, 32-33.	Mayor	1-2, 8-11, 13-15.
Generación de nuevos lotes del banco celular maestro (MCB).	5, 8-9, 12, 22, 26-28, 31, 33.	Mayor	1-2, 8-11, 13, 16-17.
Generación de nuevos lotes del banco semilla maestro (MSL).	4-5, 8, 9, 12, 14, 22-23, 26-28, 31, 33.	Mayor	1-2, 8-11, 18-20.
Cambio en el banco celular/semilla por extensión en el nivel de pasajes.	6, 8-9, 13, 22, 25, 26-28, 31, 33.	Mayor	1-2, 8-11, 25-27.
Cambio en los sitios de fabricación de los bancos celulares/semilla.	1, 2, 6, 9, 12, 22, 29, 30.	Mayor	1-2, 15, 25-27.
Cambios en las metodologías para la evaluación de bancos celulares/semilla.	10-11, 16, 18-19, 21.	Mayor	1-2, 10, 12.
Datos de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> Evidencia de que los nuevos sitios cumplen con buenas prácticas para la fabricación, almacenamiento y/o realización de pruebas de control de calidad para los bancos celulares y/o semillas, según corresponda. Diagrama de flujo y descripción (incluidos las etapas, parámetros y controles) del proceso de fabricación del banco celular/semilla en el nuevo sitio de fabricación. Información sobre la composición y características del medio de cultivo, previo y posterior al cambio. (Los certificados de análisis deben ser provistos). 			

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 27 de 51

4. Resultados de los controles de calidad de las materias primas críticas empleadas en la generación de los nuevos lotes de semilla.
5. Informe de la caracterización fisicoquímicas, microbiológicas (por ejemplo: esterilidad, micoplasma y agentes adventicios) y biológicas para los nuevos lotes de bancos celulares/semilla, en el último pasaje de producción aprobado.
6. Informe de la caracterización fisicoquímicas, microbiológicas (por ejemplo: esterilidad, micoplasma y agentes adventicios) y biológicas para los lotes de bancos celulares, en el último pasaje de extensión solicitado en el caso de productos recombinantes. Para el caso de extensión en los pasajes o cambios en el sitio de fabricación de los bancos semilla, deberán presentar las pruebas que demuestran que induce la misma respuesta inmune y estabilidad genética.
7. Informe de la caracterización fisicoquímicas, microbiológicas (por ejemplo: esterilidad, micoplasma y agentes adventicios) y biológicas para los lotes de bancos celulares, en el último pasaje de producción demostrado en el caso de productos recombinantes; mientras que para los productos no recombinantes la caracterización debe ser realizada sobre el principio activo.
8. Informe de estabilidad fenotípica y genotípica del banco celular.
9. Calificación de los bancos celulares o bancos semillas, con la modificación solicitada acorde a las directrices internacionales (ICH, OMS, Farmacopeas oficiales).
10. Actualización del protocolo de calificación de los bancos celulares o lotes semilla.
11. Documento que soporte la justificación del cambio en el protocolo de calificación o metodologías analíticas involucradas en la evaluación de bancos celulares/semilla, según corresponda.
12. Certificado de análisis de control de calidad de la respectiva liberación del banco celular y/o semilla con la modificación solicitada.
13. Resumen de los resultados en un formato tabular comparativo en el caso de bancos semillas.
14. Descripción del lote semilla maestro y resumen de los resultados en un formato tabular comparativo.
15. Validación de la cadena de transporte para los bancos celulares y/o semillas, en caso de que aplique.
16. Actualización de los procedimientos operativos estándar (POE)
17. Información que demuestra la calificación de la transferencia, verificación y/o validación de las metodologías analíticas, para cambios en los sitios de prueba.
18. Informe de validación y/o verificación de la metodología analítica.
19. Informes de equivalencia entre las metodologías analíticas cuando se reemplace un método farmacopeico por uno no farmacopeico.
20. Certificados analíticos de tres lotes del ingrediente farmacéutico activo, con soportes que demuestran la consistencia de la calidad.
21. Certificados analíticos de tres lotes, con resultados que demuestran la consistencia de la calidad del cambio en la metodología analítica empleada en el análisis de bancos celulares.
22. Descripción y análisis de datos en tres lotes consecutivos a escala comercial del ingrediente farmacéutico activo, correspondientes al estado previo y posterior al cambio, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 28 de 51

23. Informe de la caracterización comparativa pre y post-cambio del antígeno con respecto a propiedades fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas para los nuevos lotes de bancos semilla.
24. Informe de la caracterización comparativa pre y post-cambio del ingrediente farmacéutico activo con respecto a propiedades fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas para la adaptación a los nuevos lotes de bancos maestro.
25. Informe de la caracterización comparativa pre y post-cambio del principio activo en el caso de no recombinantes, con respecto a propiedades fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas.
26. Protocolo de estabilidad post aprobación del ingrediente farmacéutico activo actualizado, incluyendo los lotes en curso y nuevos lotes con el cambio solicitado.
27. Perfil de degradación comparativos y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos pre y post-cambios del ingrediente farmacéutico activo, en al menos tres lotes mínimo 6 meses, si no cuenta con estudios de estabilidad naturales completos.
28. Datos de estabilidad natural del ingrediente farmacéutico activo en al menos 3 lotes comerciales comparativos pre y post cambio. Se aceptan datos por 6 meses si cuenta con el perfil de degradación y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos favorables, según criterio de la Agencia Regulatoria.
29. Comparabilidad del proceso de fabricación de los bancos celulares/semilla antes y después, basada en la demostración de la similitud estadística de los cambios realizados.
30. Acorde a los resultados del ejercicio de comparabilidad de los bancos celulares/semilla deberá presentar, si es el caso, el estudio de comparabilidad del ingrediente farmacéutico activo previo al cambio y posterior al cambio con respecto a la caracterización (estructura química, propiedades fisicoquímicas, actividad biológica, pureza, impurezas y otras pertinentes). Además de ser el caso, estudios no clínicos y/o clínicos que garanticen que la variabilidad en las características del producto no es relevante a nivel de seguridad y eficacia para ser remitidos a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora.
31. Acorde a los resultados del ejercicio de comparabilidad deberá presentar, si es el caso, estudios no clínicos y/o clínicos que garanticen que la variabilidad en las características del producto no es relevante a nivel de seguridad y eficacia. Así mismo, esta entidad, derivado del estudio de comparabilidad podrá requerirle estudios no clínicos y/o clínicos de considerarlo necesario para ser remitidos a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora.
32. Soporte de data no clínica y clínica. En caso de no requerir estudios *in-vivo*, debe presentar la justificación de la exención de los mismos.
33. Informe de análisis y gestión del riesgo (ICHQ9) que evalúe el impacto del cambio en el proceso y la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado.

Recomendaciones

1. Recuerde realizar la actualización de la(s) sección(es) pertinente(s) del CTD que fueron impactadas por la modificación.
2. Para realizar cualquier trámite ante el INVIMA, debe ser el representante legal de la sociedad titular del Registro Sanitario, o ser abogado y contar con un poder especial autenticado por el otorgante o ser apoderado general mediante escritura pública.
3. El nuevo WCB debe provenir de un MCB previamente aprobado por la agencia sanitaria.



**ASEGURAMIENTO
SANITARIO**

**REGISTROS SANITARIOS Y
TRAMITES ASOCIADOS**

**ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A
LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA
CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**


Código: ASS-RSA-
INXXX

Versión: 00

Fecha de Emisión:
XXXXX

Página 29 de 51


4. EL nuevo WCB debe estar entre los niveles de pasaje preaprobados
5. EL nuevo WCB debe ser liberado bajo el protocolo o el proceso aprobado que reposa en el dossier.
6. El nuevo WSL debe provenir de un MSL previamente aprobado por la agencia sanitaria.
7. EL nuevo WSL debe ser liberado bajo el protocolo o el proceso aprobado que reposa en el dossier
8. Recuerde que deberá allegar el reporte completo de los estudios de estabilidad natural hasta tiempo de vida útil una vez estos finalicen; además, en caso de falla o incumplimiento de los parámetros establecidos para los estudios en curso, deberá reportar el análisis y medidas tomadas ante el Instituto.
9. Los estudios de estabilidad deben estar en concordancia con la Resolución 3690 de 2016, farmacopeas oficiales y guías internacionales de WHO e ICH en materia de estabilidad de medicamentos biológicos y/o biotecnológicos
10. Los informes y/o protocolos allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos por la USP, Ph. Eur y demás farmacopeas oficiales en Colombia o Guías ICH, según corresponda.
11. Si los estudios de estabilidad acelerados y/o degradativos comparativos pre y post cambios demuestran diferencias significativas, la estabilidad deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos.
12. Para la actualización de metodologías farmacopeicas es suficiente indicar el nombre, edición y número de monografías de la farmacopea oficial empleada.
13. El nuevo MCB debe ser generado y liberado bajo el protocolo o el proceso aprobado que reposa en el dossier.
14. El INVIMA tiene la potestad de establecer que se requiere un nuevo Registro Sanitario dependiendo de la criticidad del cambio realizado en el medio de cultivo, los estudios presentados e impacto en el producto.
15. Esta modificación no incluye cambios del substrato celular (las células parentales o líneas celulares) o del vector para generar los nuevos MCB, para los cuales puede requerirse de un nuevo registro sanitario.
16. Cambios del substrato celular (las células parentales o líneas celulares) o del vector para generar los nuevos MCB generalmente requiere de un nuevo registro sanitario.
17. El ingrediente farmacéutico activo proveniente del nuevo banco debe mantener las características estructurales, fisicoquímicas, biológicas y microbiológicas previamente aprobadas por el Instituto.
18. El nuevo MSL debe provenir de un MSL o un WSL previamente aprobado por la agencia sanitaria.
19. El nuevo MSL debe ser generado y liberado bajo el protocolo o el proceso aprobado que reposa en el dossier
20. Nuevas semillas bacterianas o semillas virales que no estén relacionadas con el MSL o el material MSL generalmente requieren de un nuevo registro sanitario.
21. No se deben realizar cambios en las pruebas/criterios de aceptación utilizados para la liberación del banco de células/semillas.
22. No se deben realizar cambios en las condiciones de almacenamiento utilizadas para el banco celular, y las condiciones de transporte del banco celular deben ser validadas.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 30 de 51

<p>23. Si los cambios en el protocolo están relacionados con cambios en las especificaciones o metodologías analíticas debe realizarse la modificación dispuestas para tal fin.</p> <p>24. Los bancos celulares deben estar entre los niveles de pasaje preaprobados</p> <p>25. Los bancos celulares/semilla deben ser generados y liberados bajo el protocolo o el proceso aprobado que reposa en el dossier.</p> <p>26. No se deben realizar cambios en las condiciones de almacenamiento utilizadas para el banco celular/semilla.</p> <p>27. El ingrediente farmacéutico activo proveniente del nuevo pasaje del banco celular/semilla debe mantener las características estructurales, fisicoquímicas, biológicas y microbiológicas previamente aprobadas por el Instituto.</p>
--

I. MODIFICACIONES ASOCIADAS A LA VIDA ÚTIL (API y PT)


Descripción del cambio	Datos de soporte	de Nivel decreto 344	Recomendaciones
Modificaciones asociadas a la vida útil (API y PT)			
Cambios en el protocolo de estabilidad post-aprobación del Ingrediente Farmacéutico Activo, intermedio y/o Producto terminado	1-3	Menor	1-2
Reducción en la vida útil del Ingrediente Farmacéutico Activo, intermedios y/o producto terminado.	3-7	Moderado	3-5
Aumento en la vida útil del Ingrediente Farmacéutico Activo, intermedios y/o producto terminado.	3, 5, 7-9	Mayor	3-5
Cambios en las condiciones de almacenamiento del Ingrediente Farmacéutico Activo, diluyente, reconstituido, intermedios y/o producto terminado.	3, 9-12	Mayor	3-4, 6
Datos de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> Justificación y soportes técnicos del cambio en el protocolo de estabilidad (p.ej., data de estabilidad histórica) Declaración del fabricante que los cambios registrados en el protocolo no obedecen a modificaciones en la vida útil, condiciones de almacenamiento o técnicas analíticas empleadas en la estabilidad del ingrediente farmacéutico activo y/o el producto terminado; en caso de serlo, deberá indicar los números de resoluciones por las cuales fueron aprobados estos previamente por la entidad Protocolo de estabilidad actualizado y compromiso de estabilidad, con su debida justificación Documento que soporte la justificación del cambio en la vida útil del Ingrediente Farmacéutico Activo, intermedios y/o producto terminado 			

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 31 de 51

5. Resumen de pruebas de estabilidad y resultados (por ejemplo, estudios realizados, protocolos utilizados, resultados obtenidos)
6. Resultados de las pruebas de estabilidad en condiciones de tiempo real/temperatura real que cubran la vida útil propuesta generada en al menos tres lotes a escala comercial, a menos que se justifique lo contrario
7. Informe de las acciones correctivas a realizar por la disminución de la vida útil del producto terminado, cuando es derivado de un problema de calidad (problemas derivados de la fabricación o estabilidad, etc.)
8. Informe de estudio de estabilidad natural de la sustancia activa, productos intermedios, producto terminado y/o producto reconstituido (punto final de vida útil) de conformidad con la legislación vigente, aplicables en al menos tres lotes a escala comercial cubriendo la vida útil propuesta. Para intermedios, datos que demuestren que la extensión de la vida útil no tiene un impacto negativo en la calidad del ingrediente farmacéutico activo y/o el producto terminado .
9. Informe de estudio de estabilidad natural de la sustancia activa, productos intermedios, producto terminado y/o producto reconstituido (punto final de vida útil) de conformidad con la legislación vigente según corresponda, aplicables en al menos tres lotes a escala comercial cubriendo la vida útil propuesta. Para intermedios, datos que demuestren que la extensión de la vida útil no tiene un impacto negativo en la calidad del ingrediente farmacéutico activo y/o el producto terminado .
10. Artes de material de envase incluyendo los pantones, conforme al Decreto 677 de 1995 o las normas que lo complementen o sustituya, sin modificación en los textos previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando el relacionado con la modificación solicitada.
11. Inserto y/o información para prescribir actualizado con el cambio de condiciones de almacenamiento (según corresponda).
12. Información del Plasma Master File (PMF) junto con sus certificados de liberación del pool de plasma de partida del fabricante y certificados de liberación actualizados del PMF por una Agencia sanitaria para el caso de hemoderivados

Recomendaciones

1. El protocolo de post-aprobación deben estar en concordancia con la Resolución 3690 de 2016, farmacopeas oficiales y guías internacionales de WHO e ICH en materia de estabilidad de medicamentos biológicos y/o biotecnológicos
2. Los informes y/o protocolos allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos por la USP, Ph. Eur y demás farmacopeas oficiales en Colombia o Guías ICH, según corresponda.
3. Tener en cuenta que el sistema envase cierre y condiciones de almacenamiento deben ser las mismas que a la fecha se encuentra aprobado por la autoridad sanitaria
4. Tener en cuenta, que no se deben modificar los textos previamente aprobados por este despacho en los artes de material de envase y empaque/ Información para prescribir/Inserto/Declaración sucinta, únicamente el ajuste objeto de la modificación.
5. La reducción/ampliación de vida útil del solvente se radica como parte del producto final, dado que el diluyente hace parte integral del producto y la vida útil que se otorga no es independiente, si no la menor de los componentes que conforman el medicamento.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 32 de 51

6. Tenga en cuenta que los estudios de estabilidad natural allegados deberán cubrir la totalidad del tiempo solicitado y deberán cumplir con lo establecido en la Resolución 3690 de 2016.

J. MODIFICACIONES RELACIONADAS CON EL SISTEMA ENVASE –CIERRE


Descripción del cambio	Datos de soporte	Nivel decreto 344	Recomendaciones
Modificaciones relacionadas con el sistema envase – cierre			
Eliminación de un sistema de envase/cierre del Ingrediente farmacéutico activo, Producto Intermedio, Diluyente	1	Menor	1
Reemplazo o adición de proveedor del sistema envase cierre.	2-3	Menor	2-3
Estrechamiento de un criterio de aceptación del sistema de envase/cierre del Ingrediente farmacéutico activo, diluyente, intermedios y/o producto terminado.	4-5	Moderado	4-5
Actualización de especificaciones y/o metodologías analíticas para el sistema envase cierre del Ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado	5 – 9	Moderado	5 - 9
Ampliación de un criterio de aceptación del sistema de envase/cierre del Ingrediente farmacéutico activo, diluyente, intermedios y/o producto terminado.	4-5, 10-11	Mayor	5
Adición o sustitución en el sistema de envase/cierre para almacenamiento del Ingrediente Farmacéutico Activo y Producto Intermedio	12-18	Mayor	10-14
Datos de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> Listado sobre las presentaciones y tipo de material del sistema de envase/cierre del Ingrediente farmacéutico activo, diluyente, intermedios que permanecen activas Declaración del fabricante que no existen cambios en el sistema envase cierre al previamente aprobado Certificados de análisis o equivalente para el sistema envase cierre; en forma comparativa para el anterior y el nuevo proveedor Actualización de especificaciones y plano mecánico para el nuevo sistema de cierre Resultados o certificados de análisis del material del sistema envase/cierre con el cambio propuesto, incluyendo los certificados del proveedor Especificaciones actualizadas para el sistema de cierre en un formato tabular comparativo antes y después del cambio propuesto Informe de validación o verificación de la metodología analítica conforme a los lineamientos farmacopeicos establecidos, si aplica 			

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 33 de 51

<p>8. Informes de equivalencia entre las metodologías analíticas cuando se emplea un método diferente al farmacopeico</p> <p>9. Actualización de los procedimientos operativos estándar (POE), si aplica</p> <p>10. Pruebas de funcionamiento, ensamblaje, controles en las líneas de llenado y/o liberación del producto que puedan verse afectadas, por ejemplo hermeticidad</p> <p>11. Descripción de tres lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado y/o sustancia activa, correspondientes al estado previo al cambio y posterior al cambio y resumen de los resultados de las pruebas de control en proceso y pruebas de liberación presentados como datos cuantitativos, en formato tabular comparativo</p> <p>12. Aportar información sobre las especificaciones de calidad del sistema envase/cierre propuesto, certificados de calidad de liberación, plano mecánico, estudios de idoneidad, dimensiones y estudios de lixiviabiles y extraíbles</p> <p>13. Informe comparativo que demuestre que el sistema de cierre de contenedores propuesto es al menos equivalente al sistema de envase/cierre previamente aprobado</p> <p>14. Perfil de degradación comparativos y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos pre y post-cambios, en al menos tres lotes por mínimo 6 meses, si no cuenta con estudios de estabilidad naturales completos.</p> <p>15. Datos de estabilidad natural en al menos 3 lotes comerciales del ingrediente farmacéutico activo o producto intermedio de lo que lleve en curso</p> <p>16. Protocolo de estabilidad post-aprobación actualizado incluyendo los lotes en curso y nuevos lotes con el cambio solicitado.</p> <p>17. En caso de verse afectado el proceso de envasado. Allegar la validación correspondiente a esta etapa del proceso de fabricación.</p> <p>18. Información del Plasma Master File (PMF) junto con sus certificados de liberación del pool de plasma de partida del fabricante y certificados de liberación actualizados del PMF por una Agencia sanitaria para el caso de hemoderivados</p>
--

Recomendaciones

<p>1. Esta modificación aplica siempre que el medicamento cuente con otro sistema de envase/cierre ya aprobado dentro del Registro Sanitario.</p> <p>2. 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: " Cambio en el sistema envase cierre"-</p> <p>3. Recuerde que para nuevos proveedores deberá realizarse la calificación acorde al sistema de gestión de calidad de la compañía</p> <p>4. El criterio de aceptación y nivel de tolerancia de la especificación a estrechar, debe encontrarse dentro del rango de aceptación aprobado previamente</p> <p>5. 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: " Cambio en el sistema envase cierre"</p> <p>6. Cuando el cambio corresponda a una eliminación de un test debe demostrarse que es redundante con otra prueba o ya no es exigida por las farmacopeas oficiales vigentes.</p> <p>7. Recuerde que el cambio en las especificaciones no puede afectar la funcionalidad del sistema envase cierre y no tener un impacto en la calidad del producto terminado.</p>
--

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 34 de 51

<p>8. Si el cambio corresponde a la adición de un test, recuerde que este no se debe a problemas recurrentes en la fabricación o problemas relacionados con la estabilidad.</p> <p>9. Si el cambio corresponde a las metodologías analíticas, los procedimientos nuevos o modificados mantienen o mejoran la precisión, exactitud, especificidad, sensibilidad, etc.</p> <p>10. Tenga en cuenta que las modificaciones propuestas en la adición o cambio en el sistema de envase cierre deben estar técnicamente sustentadas y deben reflejar que la sustancia activa y producto intermedio mantiene las características de calidad seguridad y eficacia previamente establecidas.</p> <p>11. Si los estudios de estabilidad acelerados y/o degradativos comparativos pre y post cambios demuestran diferencias significativas, la estabilidad deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos.</p> <p>12. Los informes y/o protocolos allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos por la USP, Ph. Eur y demás farmacopeas oficiales en Colombia o Guías ICH, según corresponda.</p> <p>13. Recuerde que deberá allegar el reporte completo de los estudios de estabilidad natural hasta tiempo de vida útil una vez estos finalicen; además, en caso de falla o incumplimiento de los parámetros establecidos para los estudios en curso, deberá reportar el análisis y medidas tomadas ante el Instituto.</p> <p>14. Los estudios de estabilidad deben estar en concordancia con la Resolución 3690 de 2016, farmacopeas oficiales y guías internacionales de WHO e ICH en materia de estabilidad de medicamentos biológicos y/o biotecnológicos</p>

K. MODIFICACIONES FRENTE A LAS PRESENTACIONES COMERCIALES

Descripción del cambio	Datos de soporte	Nivel decreto 344	Recomendaciones
Modificaciones frente a las presentaciones comerciales			
Eliminación de presentaciones comerciales o sistema envase-cierre de producto terminado	1-2	Menor	1
Adición o sustitución de presentaciones comerciales o muestra médica que no requieran estudios de estabilidad	2-7	Moderado	1-5
Adición o sustitución de presentaciones comerciales que requieran estudios de estabilidad y/o adición o sustitución de un sistema envase/cierre de producto terminado.	2, 5,7, 8-21	Mayor	3, 6-13
Datos de soporte			
<p>1. Informe de análisis de impacto para el suministro y distribución en el producto terminado: Debe exponerse el motivo de eliminación/exclusión, analizar causas, efectos y acciones en el suministro y distribución en Colombia</p> <p>2. Solicitud de agotamiento de materiales de envase y empaque o producto terminado, si derivado de la modificación aplica</p>			



**ASEGURAMIENTO
SANITARIO**

**REGISTROS SANITARIOS Y
TRAMITES ASOCIADOS**

**ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A
LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA
CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**


Código: ASS-RSA-
INXXX

Versión: 00

Fecha de Emisión:
XXXXX

Página 35 de 51


3. Descripción de la presentación comercial o muestra médica solicitadas
4. Justificación técnica de no requerir estudios de estabilidad para la adición de la presentación comercial o muestra médica
5. Artes de material de envase y empaque/Información para prescribir/Inserto/Declaración sucinta (las tres últimas en caso que aplique) conforme a la normatividad vigente, sin modificar los textos previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando lo relacionado con la modificación solicitada
6. Si el cambio obedece a cambios, adición o eliminación 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 vigente.
7. Solicitud de IUM para las nuevas presentaciones comerciales, muestra médica y/o para las presentaciones anteriormente aprobadas que no lo posean
8. Certificado de venta libre o Certificado de producto farmacéutico del país de origen, de acuerdo con la legislación vigente. Cuando aplique.
9. Informe de análisis y gestión del riesgo (ICHQ9) que evalúe el impacto del cambio en el proceso y la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado.
10. Formula de lote actualizada (incluyendo cantidad, excesos y rendimientos), en los casos que aplique
11. Descripción del proceso de fabricación (incluidos parámetros y procesos) de la etapa impactada por la modificación.
12. Informe de la validación del proceso en las etapas críticas afectadas por el cambio propuesto, que demuestre el desempeño del proceso y la consistencia de los lotes manufacturados.
13. Comparabilidad del proceso de fabricación, basada en la demostración de la similitud estadística de las etapas impactadas por la modificación.
14. Descripción y análisis de datos en tres lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado, correspondientes al estado previo y posterior al cambio, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación. (Certificados de análisis deben ser provistos en la sección del CTD correspondiente)
15. Acorde a los resultados del ejercicio de comparabilidad deberá presentar si es el caso, estudios no clínicos y/o clínicos que garanticen que la variabilidad en las características del producto no son relevantes a nivel de seguridad y eficacia. Así mismo, esta entidad derivada del estudio de comparabilidad podrá requerirle estudios no clínicos y/o clínicos de considerarlo necesario para ser remitidos a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora.
16. Perfil de degradación comparativos y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos pre y post-cambios, en al menos tres lotes por mínimo 6 meses, si no cuenta con estudios de estabilidad naturales completos.
17. Datos de estabilidad natural en al menos 3 lotes comerciales comparativos pre y post cambio. Se acepta data por 6 meses si cuenta con perfil de degradación y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos favorable.
18. Protocolo de estabilidad post-aprobación actualizado incluyendo los lotes en curso y nuevos lotes con el cambio solicitado.
19. Informe de estudios de estabilidad del producto reconstituido (realizados al inicio y final de lotes), de acuerdo con la legislación vigente (cuando aplique).

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 36 de 51

20. Aportar información sobre las especificaciones de calidad del sistema envase/cierre propuesto, certificados de calidad de liberación, plano mecánico, estudios de idoneidad, dimensiones y estudios de lixiviables y extraíbles
21. Especificaciones de calidad para la nueva presentación comercial

Recomendaciones

1. En la carta memorial debe declarar la presentación(es) comercial (es) a excluir con su código CUM/IUM a ser inactivado
2. Los artes de envase y empaque, inserto e información para prescribir deben mantener los textos previamente aprobados en el registro sanitario, exceptuando el ajuste objeto de la modificación.
3. Las nuevas presentaciones no deben corresponder a promociones u otras estrategias publicitarias.
4. Por esta modificación puede ingresar cambios de cualquier parte del material de envase que no entre en contacto con el producto terminado (p. ej. como es el color de las tapas flip-off o anillos de las ampollas, cambio del capuchón o protección de las agujas). Así mismo la eliminación, cambio o inclusión de dispositivos médicos que no entren en contacto directo con el medicamento y sean requeridos para su correcta administración.
5. La nueva presentación no debe impactar la dosificación, uso, seguridad o estabilidad del medicamento.
6. Tenga en cuenta que las modificaciones propuestas en la adición de presentaciones comerciales o cambio en el sistema de envase cierre, deben estar técnicamente sustentadas y deben reflejar que el producto terminado mantiene las características de calidad seguridad y eficacia previamente establecidas.
7. Recuerde que se autoriza un único diseño de artes de material de envase y empaque por producto
8. Esta modificación no contempla la adición de presentaciones comerciales por cambio en el diluyente, esta corresponde a "Cambios en los excipientes".
9. El nuevo tamaño del envase o presentación comercial debe ser acorde al régimen de dosificación y la duración del tratamiento aprobados para el producto
10. Si los estudios de estabilidad acelerados y/o degradativos comparativos pre y post cambios demuestran diferencias significativas, la estabilidad deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos.
11. Los informes y/o protocolos allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos por la USP, Ph. Eur y demás farmacopeas oficiales en Colombia o Guías ICH, según corresponda.
12. Recuerde que deberá allegar el reporte completo de los estudios de estabilidad natural hasta tiempo de vida útil una vez estos finalicen; además, en caso de falla o incumplimiento de los parámetros establecidos para los estudios en curso, deberá reportar el análisis y medidas tomadas ante el Instituto.
13. Los estudios de estabilidad deben estar en concordancia con la Resolución 3690 de 2016, farmacopeas oficiales y guías internacionales de WHO e ICH en materia de estabilidad de medicamentos biológicos y/o biotecnológicos


	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 37 de 51

L. MODIFICACIONES RELACIONADAS CON EL ADYUVANTE


Descripción del cambio	Datos de soporte	Nivel decreto 344	Recomendaciones
Modificaciones relacionadas con el adyuvante			
Adición o sustitución del fabricante de un adyuvante de origen biológico.	1-2, 4-9, 11-20, 22-23.	Mayor	1-8
Adición o sustitución del fabricante de un adyuvante de origen sintético.	2, 5, 7, 9, 11-17, 23-25,	Mayor	1-7, 9
Cambio en el proceso de manufactura del adyuvante.	3, 5, 10-16, 18-23.	Mayor	1-5, 7, 10.

Datos de soporte

1. Certificado de Buenas prácticas de manufactura (BPM) donde especifique la capacidad para las operaciones solicitadas de acuerdo con las áreas, proceso y método de fabricación, así como para el tipo y características del producto. En el caso de establecimientos visitados por el INVIMA, esta información será verificada directamente por la entidad.
2. Matriz de responsabilidades actualizada que especifique el nombre del rol, dirección y responsabilidades (por ejemplo, fabricación sustancia activa, fabricación diluyente, procesos de purificación, envasado, liberación etc.) de la instalación propuesta.
3. Descripción de las propiedades generales, incluyendo estabilidad, rasgos característicos y datos de caracterización del adyuvante, según corresponda.
4. Información sobre la calidad y los controles de los materiales (por ejemplo, materias primas, materiales de partida) utilizados en la fabricación del adyuvante propuesto.
5. Diagrama de flujo y descripción narrativa (incluidos las etapas, parámetros y controles) del proceso de fabricación del adyuvante.
6. Fórmula de lote para la fabricación del adyuvante (incluyendo cantidad, excesos y rendimientos).
7. Especificaciones actualizadas (fisicoquímicas, biológicas y microbiológicas) del adyuvante con el cambio propuesto. Incluir propiedades generales y datos de caracterización.
8. Procedimientos analíticos, validaciones, verificaciones o transferencia de las metodologías analíticas para la evaluación del adyuvante, en caso de que el análisis se realiza en un sitio diferente al aprobado.
9. Informe de validación de las etapas críticas del proceso de fabricación del adyuvante.
10. Informes de estudios de validación del proceso para la fabricación del adyuvante que involucre la modificación solicitada o justificación de no ser necesaria
11. Descripción de los lotes y análisis de datos en tres lotes consecutivos a escala comercial del adyuvante, correspondientes al estado previo y posterior al cambio, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación.
12. Descripción y análisis de datos en tres lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado, correspondientes al estado previo y posterior al cambio, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación.
13. Protocolo de estabilidad post-aprobación del producto terminado actualizado, incluyendo los lotes en curso y nuevos lotes con el cambio solicitado.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 38 de 51


<p>14. Perfil de degradación comparativos y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos pre y post-cambios del producto terminado, en al menos tres lotes por mínimo 6 meses, si no cuenta con estudios de estabilidad naturales completos.</p> <p>15. Datos de estabilidad natural del producto terminado en al menos 3 lotes comerciales comparativos pre y post cambio. Se aceptan datos por 6 meses si cuenta con el perfil de degradación y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos favorables, según criterio de la Agencia Regulatoria.</p> <p>16. Estudios de estabilidad natural y acelerados que demuestren la vida útil solicitada para el adyuvante.</p> <p>17. Informe de estudios de estabilidad del producto reconstituido, conforme con la legislación vigente, siguiendo las guías de ICH Q5C.</p> <p>18. Información relacionada con la evaluación de seguridad viral y contaminación potencial con agentes adventicios (p. ej., impacto en los estudios de eliminación viral) para adyuvante de origen biológico.</p> <p>19. Para adyuvantes obtenidos de, o fabricadas con, reactivos obtenidos de fuentes que están en riesgo de transmitir encefalopatía espongiforme bovina/agentes de encefalopatía espongiforme transmisible (EEB / EET) (por ejemplo, origen de rumiantes), información y evidencia de que el material no representa un riesgo potencial de EEB/EET (por ejemplo, nombre del fabricante, especie y tejidos de los que el material es un derivado, país de origen de los animales de origen, uso y aceptación previa del material).</p> <p>20. Comparabilidad del adyuvante de origen biológico previo al cambio y posterior al cambio con respecto a la caracterización (estructura, química, propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza, las impurezas, los contaminantes y otras pertinentes), según corresponda.</p> <p>21. Comparabilidad del proceso de fabricación del adyuvante de origen biológico antes y después, basada en la demostración de la similitud estadística de los controles en proceso involucrados en las etapas críticas de la fabricación relacionadas con cambio realizado.</p> <p>22. Acorde a los resultados del ejercicio de comparabilidad para adyuvantes de origen biológico deberá presentar si es el caso, estudios no clínicos y/o clínicos que garanticen que la variabilidad en las características del producto no es relevante a nivel de seguridad y eficacia. Así mismo, esta entidad, derivado del estudio de comparabilidad podrá requerirle estudios no clínicos y/o clínicos de considerarlo necesario para ser remitidos a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora.</p> <p>23. Informe de análisis y gestión del riesgo (ICHQ9) que evalué el impacto del cambio sobre la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado.</p> <p>24. Certificado de Buenas prácticas de manufactura (BPM) donde especifique la capacidad para las operaciones solicitadas de acuerdo con las áreas, proceso y método de fabricación, así como para el tipo y características del producto. En el caso de establecimientos visitados por el INVIMA, esta información será verificada directamente por la entidad.</p> <p>25. Declaración del fabricante del adyuvante de que la manufactura de este es completamente de origen vegetal o sintético.</p>
<p>Recomendaciones</p> <p>1. Los informes y/o protocolos allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos por la USP, Ph. Eur y demás farmacopeas oficiales en Colombia o Guías ICH, según corresponda.</p>

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 39 de 51

<ol style="list-style-type: none"> 2. Para realizar cualquier trámite ante el INVIMA, debe ser el representante legal de la sociedad titular del Registro Sanitario, o ser apoderado especial del otorgante o ser apoderado general mediante escritura pública. 3. Recuerde que las validaciones allegadas deben contar con información respecto a los atributos críticos de calidad (CQA), parámetros críticos del proceso (CPP), escalas de producción, equipos e instalaciones, entre otros. 4. Si los estudios de estabilidad acelerados y/o degradativos comparativos pre y post cambios demuestran diferencias significativas, la estabilidad deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos. 5. Recuerde que deberá allegar el reporte completo de los estudios de estabilidad natural hasta tiempo de vida útil una vez estos finalicen; además, en caso de falla o incumplimiento de los parámetros establecidos para los estudios en curso, deberá reportar el análisis y medidas tomadas ante el Instituto. 6. Entre los fabricantes no debe existir diferencias en la fuente de los materiales de partida y/o excipientes. 7. Los estudios de estabilidad deben estar en concordancia con la Resolución 3690 de 2016, farmacopeas oficiales y guías internacionales de WHO e ICH en materia de estabilidad de medicamentos biológicos y/o biotecnológicos. 8. El certificado de BPM no es necesario que sea de un país o entidad de referencia ni avalado por uno de ellos, dado que la norma colombiana sólo estipula lo anterior para el API y el producto terminado. 9. Tenga en cuenta que los procedimientos analíticos para la evaluación del adyuvante deben ser los previamente aprobados. En caso de que el análisis se realiza en un sitio diferente al aprobado debe garantizar la calidad de los resultados a través de la validación, verificación o transferencia de las metodologías analíticas. 10. Recuerde que el titular y fabricante tienen la obligación de mantener vigente las buenas prácticas de manufactura, condiciones sanitarias para la planta de sacrificio y/o su equivalente, para cualquier interviniente en el proceso productivo. Por tanto, la autoridad sanitaria se encuentra en la facultad de verificar su estatus en esta modificación. Es recomendable mantener actualizado el expediente con los links de consulta de los certificados o copia de los mismos. Esta información puede ser adjunta como parte de esta modificación.
--

M. MODIFICACIONES RELACIONADAS CON EL DILUENTE

Descripción del cambio	Datos de soporte	Nivel decreto 344	Recomendaciones
Modificaciones relacionadas con el diluyente			
Adición o sustitución del fabricante del diluyente con registro sanitario en Colombia.	9, 11, 13, 17, 29.	Moderado	3, 5, 12-13.
Adición o sustitución del fabricante de un diluyente Sintético sin registro sanitario en Colombia	1-3, 6, 11-13, 16, 19, 22-23, 26-27, 29, 33.	Mayor	11, 3-6, 8-9.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 40 de 51


Adición o sustitución del fabricante de un diluyente Biológico sin registro sanitario en Colombia	1-3, 6-8, 11-13, 16, 18-19, 22-26, 29, 33-37, 39.	Mayor	1-9 .
Cambios de diluyente.	1-2, 4-5, 9-12, 14-18, 20-22, 28-32, 38-40.	Mayor	3, 7, 10.

Datos de soporte

1. Matriz de responsabilidades actualizada que especifique el nombre del rol, dirección y responsabilidades (por ejemplo, fabricación sustancia activa, fabricación diluyente, procesos de purificación, envasado, liberación etc.) de la instalación propuesta.
2. Certificado de Buenas prácticas de manufactura (BPM) donde especifique la capacidad para las operaciones solicitadas de acuerdo con las áreas, proceso y método de fabricación, así como para el tipo y características del producto. En el caso de establecimientos visitados por el INVIMA, esta información será verificada directamente por la entidad.
3. Certificado de venta libre o Certificado de producto farmacéutico del país de origen, en donde se evidencie la inclusión del nuevo fabricante del diluyente.
4. En caso de que el medicamento sea importado con el diluyente, deberá allegar el Certificado de venta libre. o Certificado de producto farmacéutico del país de origen, en donde se evidencie la inclusión del nuevo diluyente.
5. Solicitud de agotamiento de materiales de envase y empaque o producto terminado, si derivado de la modificación aplica.
6. Información sobre la calidad y los controles de los materiales (por ejemplo, materias primas, materiales de partida) utilizados en el proceso de fabricación del diluyente.
7. Certificados o declaración del proveedor del material o excipientes de partida, en el cual se indique que el proceso se llevó a cabo en sitios autorizados para el sacrificio, a partir de animales que cumplen con los requisitos de salud adecuados.
8. Información del Plasma Master File (PMF) junto con sus certificados de liberación del pool de plasma de partida del fabricante y certificados de liberación actualizados del PMF por una Agencia sanitaria para el caso de hemoderivados.
9. Descripción y especificaciones de los componentes del diluyente.
10. En caso de que los componentes sean de origen biológico, allegar la información correspondiente al módulo 3.2.S y 3.2.A.2 del CTD.
11. Diagrama de flujo y descripción narrativa (incluidos las etapas, parámetros y controles) del proceso de fabricación del diluyente de la modificación solicitada.
12. Fórmula de lote (incluyendo cantidad, excesos y rendimientos).
13. Especificaciones actualizadas (físicoquímicas, biológicas y microbiológicas) del diluyente, con el cambio propuesto. Incluir propiedades generales y datos de caracterización.
14. Especificaciones actualizadas del producto reconstituido con el nuevo diluyente.
15. Especificaciones actualizadas (físicoquímicas, biológicas y microbiológicas) del nuevo diluyente; en caso de que este cumpla con funciones preservantes, adicionalmente, deberá presentar una prueba que evalúe la eficacia microbiana y el contenido del preservante.
16. Procedimientos analíticos, validaciones, verificaciones o transferencia de las metodologías analíticas para la evaluación del diluyente, en caso de que aplique.
17. Certificado de análisis de control de calidad para el nuevo diluyente.
18. Informe de validación de proceso de fabricación del diluyente con el cambio propuesto, en las etapas críticas del proceso (p.ej. purificación, esterilización y llenado aséptico).

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 41 de 51


19. Descripción de tres lotes consecutivos a escala comercial del diluyente, correspondientes al fabricante previamente aprobado y el fabricante solicitado, junto con el resumen de los resultados de las pruebas de liberación presentados como datos cuantitativos, en formato tabular comparativo.
20. Descripción de los lotes y análisis de datos en tres lotes consecutivos a escala comercial del diluyente, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación.
21. Descripción y análisis de datos en tres lotes consecutivos a escala comercial del producto terminado reconstituido, correspondientes al estado previo y posterior al cambio, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes las pruebas de liberación.
22. Información sobre los estándar o materiales de referencia para la evaluación del diluyente.
23. Caracterización de Impurezas derivadas del proceso de fabricación del diluyente.
24. Perfil de degradación comparativos y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos pre y post-cambios del diluyente, en al menos tres lotes mínimo 6 meses, si no cuenta con estudios de estabilidad naturales completos.
25. Datos de estabilidad natural en al menos 3 lotes comerciales comparativos pre y post cambio. Se aceptan datos por 6 meses si cuenta con el perfil de degradación y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos favorables, según criterio de la Agencia Regulatoria.
26. Protocolo de estabilidad post-aprobación del diluyente actualizado, incluyendo los lotes en curso y nuevos lotes con el cambio solicitado.
27. Datos de estabilidad natural y acelerados del diluyente, de acuerdo a la normativa vigente para productos de síntesis química.
28. Datos de estabilidad natural y acelerados del nuevo diluyente que soporten la misma vida útil y condiciones de almacenamiento del medicamento.
29. Informe de estudios de estabilidad del producto reconstituido, conforme con la legislación vigente, siguiendo las guías de ICH Q5C.
30. Informe de compatibilidad de la formulación del diluyente con el producto y sistema de envase.
31. Basado en el análisis de riesgo, allegar la Información sobre lixiviables y extraíbles.
32. Información del sistema envase-cierre, si este se modifica con el nuevo diluyente.
33. Para materiales de partida o excipientes conseguidos de, o fabricados con, reactivos obtenidos de fuentes que están en riesgo de transmitir encefalopatía espongiforme bovina / agentes de encefalopatía espongiforme transmisible (EEB / EET) (por ejemplo, origen rumiante), presentar información y evidencia de que el material no representa un riesgo potencial de EEB / EET (por ejemplo, nombre del fabricante, especie y tejidos de los que el material es derivado, país de origen de los animales de origen, uso y aceptación previa del material).
34. Información relacionada con la evaluación de seguridad viral y contaminación potencial con agentes adventicios (p. ej., impacto en los estudios de eliminación viral).
35. Comparabilidad del diluyente previo al cambio y posterior al cambio con respecto a la caracterización (estructura, química, propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, la pureza, las impurezas, los contaminantes y otras pertinentes), para el cambio o adición del fabricante del diluyente.
36. Comparabilidad del proceso de fabricación del diluyente antes y después, basada en la demostración de la similitud estadística de los controles en proceso involucrados en las etapas críticas de la fabricación.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 42 de 51

37. Acorde a los resultados del ejercicio de comparabilidad deberá presentar si es el caso, estudios no clínicos y/o clínicos que garanticen que la variabilidad en las características del producto no es relevante a nivel de seguridad y eficacia. Así mismo, esta entidad, derivado del estudio de comparabilidad podrá requerirle estudios no clínicos y/o clínicos de considerarlo necesario para ser remitidos a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora.
38. Informe de análisis y gestión del riesgo (ICHQ9) que evalúe el impacto del cambio sobre la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado.
39. Acorde al cambio del diluyente y el análisis de riesgo deberá presentar si es el caso, estudios no clínicos y/o clínicos que garanticen que la variabilidad en las características del producto no es relevante a nivel de seguridad y eficacia. Así mismo, esta entidad, derivado del estudio podrá requerirle estudios no clínicos y/o clínicos de considerarlo necesario para ser remitidos a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora.
40. Artes de material de envase y empaque/Información para prescribir/Inserto/Declaración sucinta (las tres últimas en caso de que aplique) ajustados conforme a lo requerido en la presente modificación acorde a la normatividad vigente, sin modificar los textos previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando el relacionado con la modificación solicitada.

Recomendaciones

1. Un diluyente biológico es considerado crítico por su fuente de origen y por lo tanto debe asegurarse aspectos de seguridad y calidad del mismo. Adicionalmente no deberá afectar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento.
2. Después de la reconstitución, no deben haber cambio en la especificación del medicamento fuera de los límites aprobados.
3. Para realizar cualquier trámite ante el INVIMA, debe ser el representante legal de la sociedad titular del Registro Sanitario, o ser apoderado especial o ser apoderado general mediante escritura pública.
4. Si los estudios de estabilidad acelerados y/o degradativos comparativos pre y post cambios demuestran diferencias significativas, la estabilidad deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos.
5. Los certificados de BPM otorgados por el INVIMA para los laboratorios fabricantes de sustancia activa, producto terminado, semielaborados, acondicionadores primarios y secundarios y fabricante del solvente, se verificarán en la base de datos del instituto.
6. Los informes y/o protocolos allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos por la USP, Ph. Eur y demás farmacopeas oficiales en Colombia o Guías ICH, según corresponda.
7. Recuerde que las validaciones allegadas deben contar con información respecto a los atributos críticos de calidad (CQA), parámetros críticos del proceso (CPP), escalas de producción, equipos e instalaciones, entre otros.
8. Recuerde que deberá allegar el reporte completo de los estudios de estabilidad natural hasta tiempo de vida útil una vez estos finalicen; además, en caso de falla o incumplimiento de los parámetros establecidos para los estudios en curso, deberá reportar el análisis y medidas tomadas ante el Instituto.
9. Entre los fabricantes no debe existir diferencias en la fuente de los materiales de partida y/o excipientes.
10. En caso de que el nuevo diluyente cuente con registro sanitario aprobado en Colombia, no es necesario aportar la información de los numerales 13 al 17.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 43 de 51

11. Un diluyente sintético no deberá afectar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento. Su función está destinada a la reconstitución y administración, y no a la conservación o presentar actividad funcional.
12. Tenga en cuenta que la vida útil del solvente debe ser igual o superior a la aprobada para el medicamento. Y las condiciones de almacenamiento deben ser iguales a las aprobadas para el medicamento.
13. La solicitud expresa debe indicar el número de expediente, registro sanitario y datos principales del diluyente registrado en Colombia

N. UNIFICACIÓN DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Descripción del cambio	Datos de soporte	Nivel decreto 344	Recomendaciones
Modificaciones asociadas con unificación de registros sanitarios de medicamentos biológicos			
Unificación de registros sanitarios de medicamentos biológicos, amparando varias presentaciones, si la concentración final por volumen es la misma	1-12	Mayor	1-5
Datos de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Declaración que indique que la información farmacológica de las diferentes presentaciones es la misma y no hay cambios en el proceso de manufactura del principio activo y el producto terminado, siendo fabricadas en la misma línea de producción e iguales etapas; exceptuando la etapa de envasado. 2. Ajuste del nombre del producto, si este incluía la concentración por unidad, de forma que se exprese por mililitro. 3. Composición expresada por cada mililitro de solución y por volumen de presentación. 4. Fórmula de lote estandarizado (se puede expresar en términos del volumen final producido o el número de unidades envasadas, indicando el volumen al cual se estén llenando las mismas). 5. Especificaciones de calidad de cada uno de los envases que contendrán las presentaciones solicitadas. 6. Especificaciones de liberación y estabilidad para cada presentación. 7. Estudios de estabilidad del producto terminado y del producto en uso (reconstituido y/o diluido, si aplica) para cada presentación o volumen, acorde a la normatividad vigente. 8. Artes de material de envase y empaque conforme al Decreto 677 de 1995 o las normas que lo complementen o sustituya. Estas deben mantener un único diseño para todas las presentaciones comerciales y/o muestra médica. 			

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 44 de 51


9. Inserto en donde únicamente se ajuste la información de presentaciones, se exprese la composición por mL, e incluya únicamente el registro del expediente donde solicita la unificación.
10. Solicitud de IUM para todas las presentaciones que se amparan en la unificación de registros.
11. Allegar la información técnico legal que avale los dispositivos en combinación con el medicamento según sea el caso y la normatividad vigente, para cada presentación.
12. Validación de la etapa de envasado, si esta es diferente para las presentaciones a unificar.

Recomendaciones

1. Los artes 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.
2. El producto debe expresarse su contenido por mililitro y conservar el mismo nombre, las presentaciones comerciales por unidad de empaque deben estar diferenciadas por colores
3. Recuerde radicar la solicitud de pérdida de ejecutoriedad en los demás expedientes en los que no se solicitó la unificación, una vez este Instituto le solicite realizarlo.
4. 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. (revisar con la guía de síntesis química)
5. Los intervinientes en el proceso de fabricación, la formulación y la información farmacológica de los registros a unificar deben ser iguales.

O. CAMBIO DE MODALIDAD DEL REGISTRO SANITARIO


Descripción del cambio	Datos de soporte	Nivel decreto 344	Recomendaciones
Modificaciones asociadas con la modalidad de registros sanitarios de medicamentos biológicos			
Cambio de cualquier modalidad a Fabricar y Exportar.	1-12, 43-46.	Mayor	1-5, 7-13.
Cambio de modalidad de fabricar y vender a Importar, Envasar y Vender o Importar, Semielaborar y Vender	1, 4-25, 28-42, 46.	Mayor	1-2, 3-8, 11, 13-16.
Cambio de modalidad de importar y vender a Importar, Envasar y Vender o Importar, Semielaborar y Vender	1-2, 4-5, 7-10, 12-14, 16-18, 22-26, 28-42, 44-46.	Mayor	1-9, 11, 13, 16-19.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 45 de 51


Cambio de cualquier modalidad a Fabricar y Vender	1-2, 4-5, 7-14, 18-26, 28-42, 44-46	Mayor	1-8, 11, 13, 16.
Cambio de cualquier modalidad a Importar y Vender.	1, 4-5, 7-13, 16-42, 45-46.	Mayor	1-9, 13, 16, 20.

Datos de soporte


<ol style="list-style-type: none"> 1. Matriz de responsabilidades actualizada que especifique el nombre del rol, dirección y responsabilidades (por ejemplo, fabricación sustancia activa, fabricación de producto terminado, fabricación diluyente, procesos de purificación, envasado, liberación, etc.) 2. Cuando algunas de las etapas del proceso de fabricación sea realizada por terceros, deberá allegar para cada uno el contrato(s) entre el titular y quien(es) realiza(n) las diferentes etapas (fabricación, envase, acondicionamiento, estudios de estabilidad y/o análisis de control de calidad de materias primas, material de envase y empaque, producto en proceso, producto terminado), con responsabilidades establecidas, especificando el nombre del producto, el responsable del almacenamiento de muestras de retención y liberación de lote. 3. Descripción y Composición cualicuantitativa del medicamento 4. Formula de lote para la manufactura del ingrediente farmacéutico activo, semielaborado y producto terminado (incluyendo cantidad, excesos y rendimientos) 5. Diagrama de flujo y descripción narrativa, incluyendo etapas, parámetros y controles del fabricante del ingrediente farmacéutico activo, semielaborado, producto terminado y solvente 6. Descripción y especificaciones de los materiales (por ejemplo, materias primas, materiales de partida) utilizados en el proceso de fabricación del ingrediente farmacéutico activo, producto terminado y solvente 7. Certificado de análisis del material de partida y/o excipientes empleados en el proceso de fabricación del ingrediente farmacéutico activo, semielaborado, producto terminado, y solvente 8. Descripción y análisis de datos, de los atributos de calidad, en tres lotes consecutivos a escala comercial del ingrediente farmacéutico activo, semielaborado, producto terminado y solventes correspondientes al estado previo y posterior al cambio, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación 9. Datos de estabilidad natural del ingrediente farmacéutico activo, semielaborado, producto terminado en al menos 3 lotes comerciales comparativos pre y post cambio 10. Para excipientes y/o materiales de partida empleados en el principio activo, semielaborado y producto terminado obtenidos de, o fabricadas con, reactivos obtenidos de fuentes que están en riesgo de transmitir encefalopatía espongiforme bovina/agentes de encefalopatía espongiforme transmisible (EEB / EET) (por ejemplo, origen de rumiantes), información y evidencia de que el material no representa un riesgo potencial de EEB/EET (por ejemplo, nombre del fabricante, especie y tejidos de los que el material es un derivado, país de origen de los animales de origen, uso y aceptación previa del material)
--

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 46 de 51

11. Para ingredientes farmacéuticos activos obtenidos del material biológico: certificados de salud animal expedidos por veterinarios oficiales o una declaración de salud de animales adecuados para uso humano
12. Información del Plasma Master File (PMF) junto con sus certificados de liberación del pool de plasma de partida del fabricante y certificados de liberación del PMF por una Agencia sanitaria para el caso de hemoderivados
13. Autorización expresa del titular declarando el producto y procesos a efectuar por parte del nuevo laboratorio fabricante
14. Carta del director técnico que avale los procesos y áreas de producción del producto terminado.
15. Actualización del contrato(s) entre el titular y quien(es) realiza(n) las diferentes etapas (fabricación, envase, acondicionamiento, estudios de estabilidad y/o análisis de control de calidad de materias primas, material de envase y empaque, producto en proceso, producto terminado), con responsabilidades establecidas, especificando el nombre del producto, el responsable del almacenamiento de muestras de retención y liberación de lote
16. Certificado de Buenas prácticas de manufactura (BPM) donde especifique la capacidad para las operaciones solicitadas de acuerdo con las áreas, proceso y método de fabricación, así como para el tipo y características del producto. En el caso de establecimientos visitados por el INVIMA, esta información será verificada directamente por la entidad.
17. Certificado de venta libre o producto farmacéutico (CVL o CPP) expedido por la autoridad sanitaria del país de origen del exportador
18. Informe de análisis y gestión del riesgo (ICHQ9) que evalúe el impacto del cambio en el proceso y la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado
19. Descripción del Sistema de Expresión
20. Descripción del Vector y Estrategia de Expresión de la Proteína Recombinante (ICH Q5B y ICH Q5D)
21. Establecimiento del Banco Celular Maestro y Banco Celular de Trabajo, incluyendo Condiciones de Almacenamiento, Pruebas de Viabilidad, seguridad y estabilidad del Gen durante el almacenamiento (ICH Q5A y ICH Q5D)
22. Información sobre la calidad y los controles de los materiales (por ejemplo, materias primas, materiales de partida) utilizados en el proceso de fabricación del ingrediente farmacéutico activo y/o semielaborado y producto terminado
23. Información sobre el desarrollo del Proceso de Manufactura del ingrediente farmacéutico activo y producto terminado
24. Comparabilidad del Ingrediente farmacéutico Activo previo al cambio y posterior al cambio con respecto a la caracterización (estructura química, propiedades fisicoquímicas, actividad biológica, pureza, impurezas y otras pertinentes)
25. Procedimientos analíticos, validaciones, verificaciones o transferencia de las metodologías analíticas para la evaluación del ingrediente farmacéutico activo, semielaborado y producto terminado, según que aplique
26. Si la presentación comercial incluye solvente, deberá allegar la información técnico legal que soporte el proceso de manufactura y calidad según el tipo y origen del solvente
27. Copia del registro sanitario o certificado de venta libre del producto terminado que avale el dispositivo, junto con los certificados de liberación

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 47 de 51


28. Información sobre los estándares o materiales de referencia para la evaluación del ingrediente farmacéutico activo y/o semielaborado y/o producto terminado
29. Para el caso de un nuevo sistema envase/cierre del ingrediente farmacéutico activo y/o semielaborado y/o producto terminado, deberá aportar información sobre especificaciones de calidad, plano mecánico, certificados de análisis, estudios de idoneidad, lixiviables y extraíbles
30. Validación de la Cadena de Frío durante el transporte y envío del ingrediente farmacéutico activo y/o semielaborado y/o producto terminado del país de origen hacia Colombia, en caso de que aplique
31. Descripción detallada del sistema de codificación de lote ingrediente farmacéutico activo y/o semielaborado y/o producto terminado
32. Descripción de Instalaciones y Equipos para la fabricación de la sustancia activa y/o semielaborado y/o el producto terminado
33. Información relacionada con la evaluación de seguridad viral y contaminación potencial con agentes adventicios
34. Caracterización de Impurezas derivadas del proceso de fabricación del producto terminado
35. Informe de validación de proceso del ingrediente farmacéutico y/o producto terminado activo, en las etapas críticas del proceso
36. Comparabilidad del proceso de fabricación del ingrediente farmacéutico activo y/o semielaborado y/o producto terminado antes y después, basada en la demostración de la similitud estadística de los controles en proceso involucrados en las etapas críticas de la fabricación
37. Acorde a los resultados del ejercicio de comparabilidad del principio activo y/o semielaborado y/o producto terminado deberá presentar si es el caso, estudios no clínicos y/o clínicos que garanticen que la variabilidad en las características del producto no es relevante a nivel de seguridad y eficacia
38. Perfil de degradación comparativos y/o estudios de estabilidad acelerados comparativos pre y post-cambios del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado, en al menos tres lotes mínimo 6 meses, si no cuenta con estudios de estabilidad naturales completos
39. Protocolo de estabilidad post-aprobación del ingrediente farmacéutico activo y/o semielaborado y/o producto terminado actualizado, incluyendo los lotes en curso y nuevos lotes con el cambio solicitado
40. Informe de estudios de estabilidad del producto reconstituido (cuando aplique), conforme con la legislación vigente, siguiendo las guías de ICH Q5C
41. Estudios de excursiones de temperatura por debajo y encima de la temperatura recomendada de almacenamiento para el producto terminado que incluyan el cambio solicitado y/o aplicado al nuevo fabricante
42. Artes de material de envase y empaque/Información para prescribir/Inserto/Declaración sucinta (las tres últimas en caso de que aplique) conforme a la normatividad vigente, sin modificar los textos previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando lo relacionado con la modificación solicitada
43. Especificación de calidad y su justificación para el producto terminado y solvente
44. Copia del registro sanitario y certificados de liberación de los dispositivos médicos, si antes se importaba junto con el medicamento y ahora se importa individualmente y/o se fabrica nacionalmente

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 48 de 51

45. En caso de que aplique, para los dispositivos médicos deberá allegar: descripción de los materiales, tipo de esterilización, método de desecho, especificaciones de calidad, pruebas de funcionalidad y/o ensamblaje y pruebas de compatibilidad con el producto
46. Solicitud de agotamiento de materiales de envase y empaque o producto terminado, si derivado de la modificación aplica.

Recomendaciones


1. Los certificados de BPM otorgados por el INVIMA para los laboratorios fabricantes de sustancia activa, producto terminado, semielaborados, acondicionadores primarios y secundarios y fabricante del solvente, se verificarán en la base de datos del instituto.
2. Para realizar cualquier trámite ante el INVIMA, debe ser el representante legal de la sociedad titular del Registro Sanitario, o ser apoderado especial o ser apoderado general mediante escritura pública.
3. Los informes y/o protocolos allegados deberán cumplir con los lineamientos establecidos por la USP, Ph. Eur y demás farmacopeas oficiales en Colombia o Guías ICH, según corresponda.
4. Si los estudios de estabilidad acelerados y/o degradativos comparativos pre y post cambios demuestran diferencias significativas, la estabilidad deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos.
5. Recuerde que deberá allegar el reporte completo de los estudios de estabilidad natural hasta tiempo de vida útil una vez estos finalicen; además, en caso de falla o incumplimiento de los parámetros establecidos para los estudios en curso, deberá reportar el análisis y medidas tomadas ante el Instituto.
6. Recuerde que las validaciones allegadas deben contar con información respecto a los atributos críticos de calidad (CQA), parámetros críticos del proceso (CPP), escalas de producción, equipos e instalaciones, entre otros.
7. Entre los fabricantes no debe existir diferencias en la fuente de los materiales de partida, excipientes o formulaciones.
8. Para realizar cambios de modalidad de un medicamento biológico, el registro sanitario debe haber sido aprobado bajo la regulación del Decreto 1782 de 2014.
9. Recuerde que el titular y fabricantes tienen la obligación de mantener vigente las buenas prácticas de manufactura, condiciones sanitarias para la planta de sacrificio y/o su equivalente, para cualquier interviniente en el proceso productivo. Por tanto, la autoridad sanitaria se encuentra en la facultad de verificar su estatus en esta modificación. Es recomendable mantener actualizado el expediente con los links de consulta de los certificados o copia de los mismos. Esta información puede ser adjunta como parte de esta modificación.
10. Recuerde que por el cambio de modalidad los dispositivos médicos deben contar con registro sanitario en Colombia para ser exportados.
11. Los cambios de modalidad no incluyen cambios en las semillas de trabajo o en los bancos maestros de trabajo; deberá surtir la modificación correspondiente para tal fin.
12. Los requisitos de la presente modificación se rigen bajo lo establecido en el Decreto 2510 de 2003 o la norma que lo modifique o sustituya
13. Si junto con el cambio de modalidad requiere realizar otros cambios como titular o marca del producto deberá realizar la modificación correspondiente.
14. El Cambio de modalidad de fabricar y vender a Importar, Envasar y Vender o Importar, Semielaborar y Vender no permite importar solvente y/o dispositivos médicos,

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 49 de 51

<p>por cuanto autoriza únicamente la importación del principio activo o su granel para concluir la fabricación del producto terminado. Por lo tanto, no debería haber cambios en el fabricante o proveedor del solvente o el dispositivo médico.</p> <p>15. En el cambio de modalidad de fabricar y vender a Importar, Envasar y Vender o Importar, Semielaborar y Vender Idealmente el fabricante del producto terminado debería ser el mismo porque se parte de la presunción de que se varía el fabricante del ingrediente activo o semielaborado. Sin embargo, de registrarse un nuevo fabricante de producto terminado a nivel nacional, deberá adjuntar toda la información correspondiente al módulo 3.2.P del CTD, información legal y estudios de comparabilidad con el anterior fabricante.</p> <p>16. Los estudios de estabilidad deben estar en concordancia con la Resolución 3690 de 2016, farmacopeas oficiales y guías internacionales de WHO e ICH en materia de estabilidad de medicamentos biológicos y/o biotecnológicos</p> <p>17. Recuerde que no debe realizar cambios en la planta de sacrificio para la recolecta del material biológico o del Plasma Master file. En caso de realizar ajustes en estas etapas, los cambios de estos aspectos se deben presentar bajo la modificación correspondiente. Las modificaciones realizadas en estos aspectos sin previo aviso a la autoridad sanitaria podrán conllevar a la aplicación de medidas sanitarias, según sea el caso.</p> <p>18. En caso de que algunas de las etapas de fabricación del ingrediente farmacéutico activo (semielaborado), sean realizadas en Colombia deberá presentar la información de los requerimientos 9, 23-25, 28-29, y 35-39.</p> <p>19. Recuerde que por el cambio de modalidad el CVL o CPP no cubren los solventes y/o dispositivos médicos, por tanto, estos deben contar con registro sanitario en el país para su utilización.</p> <p>20. El cambio de cualquier modalidad a Importar y Vender no incluye cambios en los bancos de semillas maestro o en los bancos de células maestro.</p>
--

N. CAMBIOS QUE IMPACTAN EN EL NOMBRE DEL PRODUCTO

Descripción cambio	Datos de soporte	Nivel decreto 344	Recomendaciones
Modificaciones asociadas con unificación de registros sanitarios de medicamentos biológicos			
Cambio del nombre de producto a nombre genérico.	1, 4, 5	Mayor	1-5
Cambio de marca	1 a 5	Moderado	1-3, 6-9
Datos de soporte			
<ol style="list-style-type: none"> Solicitud de IUM con el nuevo nombre para las presentaciones comerciales aprobadas. Justificación del cambio de marca de acuerdo a lo establecido en el párrafo 2, Art. 78, Decreto 677/1995. Autorización de uso de la nueva marca cuando el titular de la misma sea un tercero, de conformidad con los Artículos 24 y 31 del Decreto 677 de 1995. 			

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 50 de 51

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

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

Recomendaciones

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. Tenga presente que el nombre genérico no se puede combinar con la marca a eliminar en la presente modificación.

3. Tener en cuenta que no se otorgará registro sanitario a medicamentos de igual composición, pero con diferente nombre, a favor de un mismo titular, de acuerdo a lo establecido en el parágrafo 1 del artículo 78 del Decreto 677 de 1995.

4. Tener en cuenta que una vez autorizado el cambio a nombre genérico, no se autorizará posteriormente el cambio a nombre de marca, de acuerdo a lo establecido en el parágrafo 3 del artículo 78 del Decreto 677 de 1995.


5. El nombre genérico debe acogerse a la denominación común internacional (DCI) o el nombre de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC).

6. Tenga en cuenta que no se autorizarán cambios de nombre de los productos cuando obedezcan solamente a cambios de marca de sus componentes, sin que la composición del producto hubiere variado, o induzcan a creer que se trata de un producto nuevo o diferente, sin que se haya presentado variación fundamental que justifique el cambio, de acuerdo a lo establecido en el parágrafo 2 del artículo 78 del Decreto 677 de 1995.

7. Cuando el Invima otorgue registro sanitario a un medicamento bajo su nombre genérico, no se autorizará posteriormente el cambio a nombre de producto, de acuerdo a lo establecido en el parágrafo 3 del artículo 78 del Decreto 677 de 1995.

8. La marca no la debe tener otro medicamento o producto sanitario, no debe ser fonéticamente o visualmente similar o generar la percepción que trata de un nuevo producto u otro previamente aprobado.

9. La marca nominativa o mixta (imagen, color, forma, tipo de letra, etc) que figura en los artes de material de envase y empaque, deberá corresponder a los aprobados por la SIC.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	ASS-RSA-INXXX GUIA PARA REALIZAR MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 51 de 51

ANEXO No. 1

CAMBIOS EN LOS MEDICAMENTOS BIOLOGICOS QUE NO TIENEN IMPACTO EN LA CALIDAD

Este anexo hace parte integral de la Guía de modificaciones en calidad de medicamentos biológicos, soportada en el artículo No. 6 del Decreto 334 del 8 de marzo del 2022.

Las modificaciones que no tienen impacto en la calidad de los medicamentos biológicos son aquellas modificaciones que pueden ser implementadas y registradas a través del sistema de gestión de calidad del establecimiento del titular del registro. El Invima podrá solicitar información y está deberá estar disponible para el Invima cuando lo requiera, o a través de las visitas de vigilancia, inspección y control.

Los siguientes son los casos en los que la modificación no tiene impacto sobre la calidad, 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: