

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 1 de 51

Contenido

1. OBJETIVO.....	2
2. ALCANCE	2
3. DOCUMENTOS DE REFERENCIA / MARCO LEGAL O NORMATIVO	2
4. DEFINICIONES.....	2
5. INTRODUCCIÓN	5
6. CLASIFICACION Y PROCEDIMIENTO PARA EVALUACIÓN DE LAS MODIFICACIONES	6
7. PRINCIPIOS GENERALES	7
8. INFORMACIÓN DOCUMENTAL Y RECOMENDACIONES GENERALES PARA TODAS LAS MODIFICACIONES.....	8
9. MODIFICACIONES ASOCIADAS A LA ESTABILIDAD DEL INGREDIENTE ACTIVO FARMACEUTICO, PRODUCTOS INTERMEDIOS Y PRODUCTO TERMINADO	10
9.1. Cambios en el nombre del producto.	10
9.2. Cambios en la información administrativa del etiquetado de implementación inmediata. ... ¡Error! Marcador no definido.	
9.3. Cambios en la información administrativa del etiquetado de implementación posterior. ¡Error! Marcador no definido.	
9.4. Cambios de modalidad de registro.	11
9.5. Cambios en la descripción y composición.	16
9.6. Cambios en presentaciones.....	20
9.7. Cambios en manufactura.	23
9.8. Cambios en roles.	28
9.9. Cambios en control de calidad – especificaciones.	32
9.10. Cambios en estándares.	36
9.11. Cambios en sistema envase cierre.	38
9.12. Cambios asociadas a la estabilidad.....	41
10. REFERENCIAS.....	44
ANEXO No. 1	45
Modificaciones que no tienen impacto en la calidad.....	45
ANEXO No. 2	48
ANEXO No. 3	49

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 2 de 51

1. OBJETIVO

Desarrollar un documento orientativo que describa de manera clara los tipos de modificaciones con impacto en la información de Calidad en el Registro Sanitario de medicamentos de síntesis química y gases medicinales, descripción del cambio, condiciones que deben cumplirse, información que debe presentarse y el tipo de procedimiento aplicable, conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2 del artículo 5° y numeral 8.2 del artículo 8° del Decreto 334 de 2022.

2. ALCANCE

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

3. MARCO LEGAL O NORMATIVO

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

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

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


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

4. DEFINICIONES

Acondicionador secundario: Rol encargado de las actividades realizadas sobre el producto en su envase final, que incluyen etiquetado, desetiquetado, estuchado, desestuchado, codificado, sellado, colocación y/o retiro de insertos, sellos de seguridad y/o stickers, entre otros.

Análisis de riesgo: Metodología lógica y sistemática que permite identificar, clasificar, reducir o eliminar fallas potenciales conocidas y errores en diseños, procesos o sistemas.

Aprobación previa: Acto de revisión y evaluación de la conformidad de la información sometida por el titular o su apoderado, para su posterior implementación, para lo cual mediará acto administrativo emitido por el Invima.

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 3 de 51

Biodisponibilidad: Indica la cantidad de fármaco terapéuticamente activo que alcanza la circulación general y la velocidad a la cual lo hace, después de la administración del mismo.

Bioequivalencia: Es una cualidad que demuestra que un medicamento es equivalente en términos de calidad, eficacia y seguridad en el paciente respecto a uno de referencia, teniendo en cuenta que ambos tienen el mismo ingrediente activo Farmacéutico y dosis, pero diferentes orígenes de fabricación.

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

Cambio: En el contexto de la presente guía, la palabra cambio contempla los términos sustitución, variación y/o modificación, los cuales hacen referencia a acciones que pueden impactar la calidad del producto.

Calidad: Es la idoneidad de un IFA o un PFT para su uso previsto. Este término incluye atributos tales como identidad, potencia y purezas. En el caso de un PFT, su calidad está determinada por su eficacia, seguridad y estabilidad.

Diluyente: Agente diluyente, disolvente o vehículo, empleado para llevar el producto terminado a la concentración, forma farmacéutica y/o estado físico requerido para la administración.

Envasador: Rol que realiza las operaciones a las que se somete un producto a granel hasta que esté en su envase final.

Estabilidad: Aptitud de un ingrediente farmacéutico activo o de un medicamento, de mantener en el tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones establecidas, en relación a su identidad, pureza y apariencia física.

Estándar in-house: Es un lote representativo de una sustancia o material químico preparado por el fabricante, que ha sido apropiadamente caracterizado respecto a sus propiedades fisicoquímicas, pureza, potencia, impurezas, identidad y estructura química. Este es propio de una empresa o compañía y se emplea cuando el material no es oficial, por lo cual no está incluido en ninguna de las farmacopeas oficiales en Colombia. El estándar in-house se considera un material de referencia contra el que se califican posteriormente lotes de estándares de trabajo (working estándar).

Estándar de trabajo o Working Standard: Es un lote representativo de un material preparado y calificado contra el estándar de referencia in-house.

Estándar de referencia farmacopéico: Es una sustancia altamente caracterizada, fabricada y certificada para uso exclusivo en la aplicación de un método analítico farmacopéico. Se considera que es el estándar de referencia primario por excelencia. Según las farmacopeas, este estándar corresponde a material auténtico de alta pureza demostrado a partir de un extenso conjunto de pruebas analíticas.

Estándar secundario: Es una sustancia de calidad y pureza establecida, demostrada por comparación con un estándar de referencia farmacopéico, que se emplea para análisis de laboratorio de rutina.

Estudio de estabilidad acelerada: Es el procedimiento técnico-experimental desarrollado en un periodo, con el fin de establecer el tiempo de vida útil probable para el producto. Para la solicitud del registro sanitario por primera vez podrán ser aceptados los estudios de estabilidad de corto plazo los cuales deben ser realizados bajo condiciones aceleradas o bajo estrés según la normatividad vigente.

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 4 de 51

Estudio de estabilidad natural (estudio a largo plazo): Son estudios diseñados para evaluar las características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas de un IFA o de un PFT durante el tiempo de conservación y el periodo de almacenamiento previsto. Estos estudios se realizan cuando se va a solicitar un registro sanitario o cuando se realiza modificaciones que lo requieran y deben ser realizados bajo condiciones de estabilidad según la normatividad vigente

Estudio de estabilidad ongoing: Luego de que se ha autorizado la comercialización del PFT, la estabilidad de este debe ser verificada de acuerdo con un programa de estabilidad continuo, que permite monitorear el producto durante el tiempo de vida útil y determinar que este permanece y puede permanecer dentro de especificaciones bajo las condiciones de almacenamiento establecidas en el registro sanitario. Estos estudios se programan por lo menos para un lote de producción por año, a menos que no se fabrique ninguno en el año.

Etiquetado: En esta guía se considera como etiquetado a todo el material de empaque secundario que involucra artes, insertos, información para prescribir, cajas plegadizas, etiquetas de seguridad, etc.

Evaluación técnica: Revisión de la documentación técnica asociada al producto, mediante la cual se verifica que la información aportada por el usuario no compromete la calidad, seguridad y eficacia del IFA o del Medicamento.

Exportador: Sujeto autorizado para comercializar y enviar el medicamento fuera del país.

Fabricante: Sujeto que lleva a cabo al menos una de las etapas de fabricación. En el contexto de esta guía, hace referencia al fabricante de producto terminado, fabricante de granel o fabricante de solvente.

Gestión de riesgo: es un enfoque estructurado para manejar la incertidumbre relativa a una amenaza a través de una secuencia de actividades humanas que incluyen la identificación, el análisis y la evaluación de riesgo, para luego establecer las estrategias que permitan reducir, eliminar o gestionar los riesgos.

Importador: Sujeto autorizado para importar el medicamento al país, así como distribuirlo y comercializarlo.

Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA): es toda sustancia o mezcla de sustancias destinadas a la fabricación de un medicamento y que, al ser utilizadas en su producción, se convierten en un componente activo de dicho medicamento destinado a ejercer una acción farmacológica, inmunológica o metabólica con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas, o de establecer un diagnóstico.

Lote Piloto Industrial: Un lote de un IFA o de un PFT, elaborado en escala menor a la industrial, fabricado mediante un procedimiento totalmente representativo y que simula el proceso que va a ser aplicado a un lote manufacturado a escala completa (industrial). Por ejemplo: un lote a escala piloto es por lo general el que tiene un tamaño mínimo de 1/10 con relación al de escala de producción industrial o lo que sea mayor.

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

Modificación de Calidad: Para efectos de interpretación de la presente guía y en el marco de la definición contenida en el Decreto 334, son aquellas que varían lo registrado en las secciones pertinentes del expediente y que podrían conllevar a cambios en el contenido del acto administrativo por el cual se otorgó el registro sanitario, que obedecen entre otros a cambios en el proceso de manufactura, materias primas, estándares, especificaciones, metodologías de análisis, validaciones o estabildades.

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 5 de 51

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

Medicamento nuevo. Es aquel cuyo Ingrediente activo Farmacéutico no ha sido incluido en el Manual de Normas Farmacológicas o aquel que, estando incluido en él, corresponda a nuevas asociaciones o dosis fijas, o a nuevas indicaciones, o nuevas formas farmacéuticas, modificaciones que impliquen cambios en la farmacocinética, cambios en la vía de administración o en las condiciones de comercialización. Incluye también las sales, ésteres, solvatos u otros derivados no contemplados en los textos reconocidos científicamente en el país.

Notificación de novedad: Comunicación formal adelantada por el interesado al Invima, en relación a un cambio de impacto menor en la información del Registro Sanitario.

Producto Intermedio o semielaborado: Producto farmacéutico parcialmente elaborado al cual debe someterse a otras etapas de la fabricación antes de que se convierta en producto a granel.

Producto multicomponente: Preparado farmacéutico que contiene la asociación de dos o más Ingredientes activos Farmacéuticos, con o sin sustancias auxiliares, bajo una misma forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad.

Registro sanitario: 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 cual faculta a una persona natural o jurídica para producir, comercializar, importar, exportar, envasar, procesar, y/o expender los medicamentos de síntesis química, gases medicinales, biológicos, homeopáticos o fitoterapéuticos.


Seguridad: Es la característica de un medicamento según la cual puede usarse sin mayores posibilidades de causar efectos tóxicos injustificables. La seguridad de un medicamento es una característica relativa.

Titular: Persona natural o jurídica que tiene la calidad de propietario de un registro sanitario.

Revisión anual de producto: Es el análisis de tendencias en los procesos de fabricación, acondicionamiento y análisis del producto, de manera que pueda evaluar su comportamiento y permita tomar acciones correctivas sobre las causas de variación y se establezcan medidas preventivas permanentes.

5. INTRODUCCIÓN

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, considera la necesidad de clasificar las modificaciones de los registros sanitarios de medicamentos de síntesis química y gases medicinales en función de su nivel de riesgo y orientar al interesado en relación a la información y condiciones técnicas a presentar. Esta clasificación se lleva acabo de acuerdo al historial de solicitudes

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 6 de 51

y las que posiblemente pueden solicitarse de acuerdo a la normatividad vigente y los avances internacionales en la materia. Los medicamentos objeto de esta guía incluyen los que requieren biodisponibilidad y bioequivalencia.

Esta guía se estructura tomando como referencia el Decreto 334 del 8 de marzo del 2022 del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, el Anexo 3 del Informe 47 de la Organización Mundial de la Salud, OMS, del año 2013, las guías ICH Q9 sobre gestión de riesgos de calidad, la guía para la industria de la Food and Drug Administration, FDA, directrices 2804 de 2013 de la comisión europea en relación a modificaciones, guía de Post-notice of compliance Changes: Quality document de la agencia Health Canadá y la guía de Modificaciones para prescripción de medicamentos de la Therapeutic Goods Administration TGA, sobre las recomendaciones para cambios post-aprobación en medicamentos, y las farmacopeas oficiales en Colombia, entre otros.

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

Según la complejidad de los cambios que se presenten en los medicamentos de síntesis química y gases medicinales, podrían tener un mayor o menor impacto en la calidad, seguridad o eficacia del producto, y en motivo a ello las variaciones que surten deben ser reguladas por el ente de control. El propósito de esta guía es que estos productos mantengan el perfil de calidad posterior a los cambios que se presenten durante el ciclo de vida del producto.

Esta guía fue elaborada con el fin de describir los tipos de modificaciones, clasificar el nivel de riesgo y estandarizar la información documental necesarios para realizar cualquier modificación o cambio en los registros sanitarios de medicamentos de síntesis química y gases medicinales. No obstante, no pretende ser exhaustiva en casos y ejemplos, y en caso de que se presenten cambios no contemplados en este documento, los interesados también pueden seguir como referencia otras guías y recomendaciones de entidades y organismos de referencia internacionales, siempre que estén orientados a garantizar que los cambios post-registro cumplan con los requisitos y procedimientos establecidos en el marco de la legislación sanitaria colombiana y previa aprobación o acuerdo con el Invima.

6. CLASIFICACION Y PROCEDIMIENTO PARA EVALUACIÓN DE LAS MODIFICACIONES

Las modificaciones de calidad contemplan cambios en la información del dossier de un medicamento, relacionados pero no limitadas al proceso de fabricación, la composición del producto, las pruebas de control de calidad, los equipos, roles de manufactura, estudios de estabilidad, validaciones de métodos y procesos, entre otros aspectos, que se consideran aspectos con impacto directo en la calidad del IFA o del PFT.

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

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 7 de 51

- Cambios sin impacto en la calidad

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

6.2. Cambios de riesgo moderado: Son aquellas que podrían tener repercusiones significativas en la calidad del PFT 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.

6.3. Cambio de riesgo menor: Son aquellas que tienen bajas repercusiones en la calidad del medicamento. Por lo cual, pueden ser implementadas sin una autorización previas, sin embargo, se hace necesario la notificación del cambio.

6.4. Cambios sin impacto sobre la calidad: Son aquellas modificaciones que presentan un impacto nulo 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. Puede consultar el Anexo No. 1 para revisar las modificaciones incluidas en esta categoría.

6.5. Cambios en los cuales la modificación no procede y se debe solicitar un registro nuevo: Estos tipos de cambio se incluyen en el Anexo No. 2, parte integral de la presente guía.

Para los trámites de modificaciones y sus riesgos asociados, el Invima cuenta con un procedimiento para la revisión de la documentación allegada antes de iniciar el estudio. En el Anexo No. 3 de esta guía, puede consultar el detalle de los diagramas para cada tipo de modificación.

7. PRINCIPIOS GENERALES

7.1. Esta guía describe las modificaciones asociadas a calidad presentadas ante el instituto. Así como también su clasificación por nivel de riesgo y la información documental necesaria. No contempla las modificaciones asociadas a seguridad y eficacia ni las modificaciones de aspectos legales que están contempladas en otras guías.

7.2. Esta guía es orientativa en cuanto a la información documental necesaria para realizar las modificaciones. Sin embargo, el INVIMA puede solicitar de considerarlo pertinente documentación adicional de soporte no contemplada en esta guía con el fin de suplir faltantes o inquietudes generadas durante el estudio.

7.3. En caso de que no aplique uno o varios requisitos de información, por las características inherentes al producto, deberá sustentar o justificar con soportes técnicos la razón por la cual no los allega. En caso de que falten información sin justificación no podrá ser radicada la solicitud.

7.4. La clasificación por niveles de las modificaciones se realizó con base a un análisis de riesgo que tomo en consideración el impacto, complejidad y severidad de la variación o 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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 8 de 51

7.5. Para las modificaciones que no estén contempladas en esta guía los interesados pueden tomar como referencias las guías internacionales; sin embargo, antes de presentar la solicitud debe concertar con el Invima los requisitos de información y la clasificación del trámite. La clasificación se hará según el impacto en la calidad, seguridad y eficacia.

7.6. Se recomienda al usuario que, de llegarse a requerir realizar varias modificaciones de calidad, estas se adjunten en un solo paquete de acuerdo al nivel, para ser evaluadas en la entidad, siempre que exista una relación entre ellas. 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 de riesgo más alto entre ellas, 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.

7.7. Para algunas modificaciones se debe evaluar si el producto y/o la forma farmacéutica requieren estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de acuerdo con el anexo 2 del Decreto 1124 de 2016 o la norma que lo modifique o sustituya.

7.8. Durante la vigencia del registro sanitario los fabricantes, acondicionadores y todos los establecimientos objeto de vigilancia sanitaria que tengan relación con el producto y los procesos vigilados por el Invima, deben mantener las certificaciones de buenas prácticas vigentes y actualizadas.

7.9. Reclasificación del nivel de riesgo: La autoridad sanitaria, basado en un análisis preliminar, podrá establecer que es necesario reclasificar 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.


7.10. Aquellas solicitudes cuya naturaleza impactan sustancialmente las características aprobadas y que lleven a considerar el producto como un medicamento nuevo o un producto de otra categoría sanitaria (Dispositivo médico, Fitoterapéutico, homeopático, cosmético etc), deberán ser sometidas bajo una solicitud de registro sanitario nuevo, y no como una modificación al registro sanitario vigente. Para estos casos verifique el Anexo No. 2, parte integral de esta guía.

7.11. Para aquellas modificaciones que ya fueron aprobadas por una agencia de referencia es aconsejable que se aporte dicha aprobación, sin embargo, 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.


8. INFORMACIÓN DOCUMENTAL Y RECOMENDACIONES GENERALES PARA TODAS LAS MODIFICACIONES

De manera general, todas las solicitudes de modificaciones que se presenten siguiendo los lineamientos establecidos en esta guía, deberán cumplir con la siguiente información documental y recomendaciones que deben ser alcanzadas y son transversales para todos los tipos de modificaciones. Estos deben ser allegados en conjunto con los documentos específicos establecidos en la sección 9 de este documento:

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

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 9 de 51

- 8.2.** Formulario de solicitud del trámite en su versión vigente.
- 8.3.** Debe presentar la 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.
- 8.4.** Es obligación del titular mantener actualizada la información del producto de forma que las modificaciones estén disponibles para verificación por parte del Instituto.
- 8.5.** El contenido de los documentos que se presenten debe dar cumplimiento a lo establecido en la normatividad vigente que les aplique.
- 8.6.** 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.
- 8.7.** Como parte de las buenas prácticas de manufactura, se le recuerda al interesado que tiene la responsabilidad de contar con las buenas prácticas de documentación y mantener vigentes los procesos de calificación y validación según corresponda.
- 8.8.** No procederá una modificación al registro sanitario cuando su estado sea cancelado o vencido.
- 8.9.** En caso de que la modificación específica esté relacionada con contratos, estos deben mencionar quién es el responsable del almacenamiento de muestras de retención, batch record original, responsable de la liberación de los lotes de producto terminado, responsable de realizar los estudios de estabilidad y análisis de materias primas, incluyendo material de envase y empaque, análisis de producto en proceso y producto terminado, la realización de auditorías de calidad y la disposición de los rechazos, dando cumplimiento a la normatividad que se encuentre vigente.
- 8.10.** Los certificados de buenas prácticas de manufactura deben mantenerse vigentes y avalar áreas de producción y procesos de manufactura para el producto objeto de la modificación.
- 8.11.** Para realizar trámites ante el INVIMA, el solicitante debe:
- Ser representante legal de la sociedad titular del registro sanitario (verificable mediante certificado de existencia y representación legal). O,
 - Ser apoderado. En el caso de poderes especiales deberán ser otorgados en las condiciones señaladas por la Ley y requerirán presentación personal por parte del poderdante, además el documento deberá declarar específicamente el/los trámites que el apoderado puede adelantar ante el Instituto. En el caso de poder general se requerirá su nota de vigencia. Para los poderes inscritos en el registro mercantil de la Cámara de Comercio solo se requerirá indicar que el poder se encuentra inscrito y no se requerirá documentación adicional.
- 8.12.** Si su solicitud incluye agotamiento, consulte la guía establecida para este fin.
- 8.13.** Si alguna de las modificaciones a realizar exige información documental 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.

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 10 de 51

8.14. 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.


9. MODIFICACIONES ASOCIADAS A LA ESTABILIDAD DEL INGREDIENTE ACTIVO FARMACEUTICO, PRODUCTOS INTERMEDIOS Y PRODUCTO TERMINADO

9.1. Cambios en el nombre del producto.

Descripción del cambio	Recomendaciones	Información documental	Nivel de Riesgo
1. Cambio de nombre del producto de una marca registrada a nombre genérico.	1 a 5	1, 4, 5	Moderado
2. Cambio de nombre del producto a una marca registrada.	1 a 4, 6 a 9	1 a 5	Moderado

Recomendaciones

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- El nombre genérico debe acogerse a la denominación común internacional (DCI) o el nombre de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC).
- 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.
- 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.
- 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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 11 de 51

9. No es necesario allegar el certificado Marcario, cuando este es aprobado en Colombia. Pero recuerde que este debe estar vigente, en clase 5 y a nombre del titular. En caso que el titular del producto no sea el titular de la marca deberá allegar la autorización de uso.

Información documental

1. Solicitud de IUM con el nuevo nombre para las presentaciones comerciales aprobadas.
2. Justificación del cambio de marca de acuerdo a lo establecido en el parágrafo 2, Art. 78, Decreto 677/1995.
3. 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.
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.

9.2. Cambios de modalidad de registro.


Descripción del cambio	Recomendaciones	Información documental	Nivel de Riesgo
1. Cambio de cualquier modalidad a Fabricar y Exportar.	1 a 8, 16	1, 3, 5, 7, 9, 11, 16, 18 a 21, 27, 31	Mayor
2. Cambio de cualquier modalidad a Fabricar y Vender o Importar, semi-elaborar y vender.	1, 2, y 7 a 13, 16	2, 3 a 5, 8, 10 a 20, 25, 27, 28, 30 a 35	Mayor
3. Cambio de cualquier modalidad a Importar y Vender o Importar, envasar y vender.	1, 2, y 7 a 16	1, 3, 4 a 8, 11, 17 a 20, 22 a 24, 26 a 36	Mayor

Recomendaciones

1. La modificación en la modalidad del registro sanitario no contempla cambios del Ingrediente activo farmacéutico.
2. Para ingredientes farmacéuticos activos de síntesis química, que emplean materiales de partida de origen biológico, allegar el certificado de salud animal expedido por veterinarios oficiales o una declaración de salud de animales adecuados para uso humano; adicionalmente, certificados o declaración de haberse llevado a cabo el proceso en mataderos autorizados, si esta información aun no reposa en el expediente.
3. Cuando el registro sanitario incluye más de un fabricante, deberá presentar la documentación técnica que aplique, para cada uno de los fabricantes solicitados.

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 12 de 51

4. Entre los fabricantes no debe existir diferencias en la fuente de los materiales de partida, excipientes o formulaciones.
5. Cuando la modificación implique un medicamento asociado a un dispositivo médico, dicho dispositivo debe estar amparados dentro del registro sanitario.
6. La información documental relacionada en la presente modificación se rige bajo lo establecido en el Decreto 2510 de 2003 o la norma que lo modifique o sustituya.
7. Si el medicamento requiere mantenerse bajo cadena de refrigeración, es importante que el fabricante evalúe el impacto de las excursiones de temperatura. Las excursiones que exceden por más de 24 horas las tolerancias definidas, se deben describir en el informe del estudio, así como la evaluación de los efectos en el producto. (Ver Guía ICH Q1 - Anexo 2 Informe 43 de OMS).
8. La vida útil del producto será otorgada en función de los resultados de los estudios de estabilidad que se presenten, en concordancia con la guía para el desarrollo y presentación de estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química, farmacopeas oficiales, guías internacionales de OMS e ICH.
9. El interesado está en la obligación de presentar los resultados de estabilidad natural una vez finalicen, así como contar con un programa permanente de determinación de estabilidad (estudios ongoing) de acuerdo con lo establecido en la normatividad vigente. Decreto 677 de 1995 parágrafo 2 del artículo 22 y Resolución 1160 de 2016 numeral 17.25. En caso de falla o incumplimiento de las especificaciones establecidas para los estudios en curso, deberá reportar de inmediato el análisis y medidas tomadas ante el Instituto (por ejemplo: retiro de producto, solicitud de modificaciones, etc.) e incluir la información respectiva como parte de la revisión anual del producto.
10. Si en los estudios de estabilidad acelerados se evidencian cambios significativos, la vida útil deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad naturales completos.
11. Los informes y protocolos del estudio de estabilidad deberán estar en concordancia con la guía para el desarrollo y presentación de estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química, farmacopeas oficiales y guías internacionales de OMS e ICH.
12. Cuando el registro sanitario incluye más de un fabricante / envasador, deberá presentar la documentación técnica que aplique, para cada uno de los fabricantes / envasadores solicitados.
13. El Ingrediente activo Farmacéutico o combinación de Ingredientes activos Farmacéuticos, concentración y forma farmacéutica debe encontrarse incluido en norma farmacológica vigente y/o Actas de Comisión Revisora.
14. El interesado debe allegar el certificado de Buenas Prácticas de manufactura (BPM) para los roles fabricante y envasador en la modalidad Importar, envasar y vender, cuando estas no hubieran sido otorgadas por el Invima.
15. En la presente modificación entiéndase proveedor como el fabricante de las materias primas, no como el distribuidor o comercializador.
16. Si derivado de esta modificación se generan otros cambios en el registro sanitario se debe presentar la modificación establecida para tal fin.

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 13 de 51

Información documental

1. Certificado de BPM donde especifique la capacidad para la fabricación/envase del producto en estudio, de acuerdo con las áreas, forma farmacéutica y tipo de Ingrediente activo Farmacéutico, según corresponda, cuando no hubiere sido otorgado por el Invima.

2. Certificado de BPM donde especifique la capacidad para la fabricación del producto en estudio, de acuerdo con las áreas, forma farmacéutica y tipo de Ingrediente activo Farmacéutico, según corresponda. Para los productos cuya modalidad sea importar, semi-elaborar y vender (por ejemplo: Microgránulos, productos destinados a compresión directa) el interesado deberá anexar: certificado de cumplimiento de BPM del fabricante del semielaborado, emitido como mínimo por la entidad regulatoria del país de origen, el mismo debe venir consularizado y/o apostillado con su respectiva traducción oficial.

3. Contrato(s) o documento que demuestre la relación comercial entre el titular y los nuevos establecimientos, en el cual se indique las responsabilidades generales y específicas, objeto, nombre del producto, datos identificadores y ubicación del establecimiento; información que deben coincidir con lo solicitado.

4. Matriz de Roles actualizada que especifique el nombre del rol, dirección y responsabilidades (por ejemplo, fabricación sustancia activa, fabricación diluyente, envasado, liberación etc.) de la instalación propuesta.

5. Allegar documento equivalente en el país de origen que certifique la existencia de la sociedad y quien ejerce su representación legal. De ser emitido por una autoridad pública deberá allegarse con el cumplimiento de requisitos del artículo 251 del Código General del Proceso. En caso de estar en idioma diferente al castellano, se requiere su traducción oficial de acuerdo con lo previsto por la Ley. Para las sociedades registradas en Colombia ante las Cámaras de Comercio, la verificación será realizada directamente por el Invima.

6. Certificado de venta libre o Certificado de producto farmacéutico (CVL ó CPP) expedido por una autoridad sanitaria conforme a lo establecido en la regulación vigente, en el que se declare el nuevo fabricante con su respectiva legalización para ser válido en Colombia.

7. Información de las nuevas presentaciones, si estas se impactan por el cambio realizado.

8. Información farmacológica de acuerdo con lo aprobado en Actas de Comisión Revisora para el producto.

9. Forma farmacéutica.

10. Carta del Director Técnico que avale los procesos y áreas de producción.

11. En el caso de excipientes de origen animal, se debe establecer claramente el origen de éstos y presentar certificado del fabricante de la materia prima o de la autoridad sanitaria del país, en donde se establezca la ausencia de agentes infecciosos y/o patógenos como encefalopatía espongiiforme bovina/agentes de encefalopatía espongiiforme transmisible (EEB / EET).

12. Para los productos cuya modalidad sea importar, semi-elaborar y vender allegar autorización del fabricante del semielaborado al importador para la importación, distribución y comercialización del semielaborado.

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 14 de 51

13. Para los productos cuya modalidad sea importar, semi-elaborar y vender allegar composición cuali-cuantitativa dada por el fabricante del semielaborado, expresada en unidades de dosificación.

14. Para los productos cuya modalidad sea importar, semi-elaborar y vender allegar resumen del proceso de fabricación dado por el fabricante del semielaborado o soportado mediante documento Drug Master File.

15. Para los productos cuya modalidad sea importar, semi-elaborar y vender allegar especificaciones de calidad de las materias primas empleadas en la fabricación del semielaborado y el certificado de análisis del semielaborado.

16. 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. En caso de que no cuente con registro sanitario en Colombia.

17. Justificación y soportes técnicos de la evaluación del impacto del cambio de modalidad sobre la calidad (fórmula cualicuantitativa, proceso de fabricación, controles en proceso y especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas, estabilidad), seguridad y eficacia del producto terminado.

18. Fórmula cuali-cuantitativa y fórmula del lote estandarizado (incluyendo cantidad, porcentajes, excesos, etc.)

19. Diagrama de flujo y descripción detallada del proceso de fabricación (incluidos las etapas, parámetros y controles) del nuevo fabricante/envasador del producto intermedio y/o producto terminado, según aplique.

20. Informe de análisis y evaluación del riesgo implementado, donde se identifique, cuantifiquen y tomen acciones sobre las posibles impurezas generadas en el producto terminado por el cambio realizado.

21. Especificaciones, resultados y soportes analíticos de controles de calidad de las materias primas y producto terminado, así como certificados analíticos del fabricante de las materias primas.


22. Especificaciones de control de calidad de materias primas, materiales de envase y empaque (especificaciones y resultados de calidad) correspondiente a la documentación interna del sistema de Calidad.

23. Especificaciones del control de calidad del producto en proceso, correspondiente a la documentación interna del sistema de Calidad.

24. Especificaciones de control de calidad de producto terminado, correspondiente a la documentación interna del sistema de Calidad.

25. Batch records de los lotes fabricados, incluyendo especificaciones, resultados y soportes analíticos de controles de calidad de las materias primas, producto en proceso y producto terminado, así como certificados analíticos del fabricante de las materias primas, trazabilidad de estándares secundarios (si aplica), evidencia de adquisición de estándares primarios.

26. Batch records de los lotes envasados, incluyendo especificaciones, resultados y soportes analíticos de controles de calidad de los materiales de envase y empaque, producto en proceso y

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 15 de 51

producto terminado; así como certificados analíticos de proveedores de los materiales, evidencia de adquisición de estándares primarios, trazabilidad de estándares secundarios (si aplica). (Aplica para modalidad Importar, envasar y vender).

27. Cuando el producto contenga excipientes que cumplen funciones de preservante, presentar análisis y resultados de la prueba de eficacia antimicrobiana y si aplica, el contenido del preservante.

28. Protocolo de estabilidad post-aprobación actualizado de acuerdo con la modificación que está solicitando y carta de compromiso de la inclusión de lotes comerciales con el cambio solicitado en el programa de estabilidad, si los estudios allegados no se realizaron con lotes comerciales y/o si no cubren la totalidad de la vida útil propuesta.

29. Protocolo y/o informe de resultados de las pruebas de estabilidad del producto intermedio que soporten los tiempos de espera (holding times), en lotes de al menos escala piloto industrial, bajo las condiciones establecidas para el producto elaborado con el nuevo proceso de fabricación, cuando aplique.

30. Informe de estudios de estabilidad del producto en uso o reconstituido (realizados al inicio y final de la vida útil del producto sin reconstituir), de acuerdo con la legislación vigente (cuando aplique).

31. Datos de estabilidad natural en al menos 3 lotes industriales o como mínimo tamaño piloto industrial que soporten la vida útil solicitada para el producto con el cambio propuesto. Si no cuenta con estudios de estabilidad natural completos, se acepta la presentación de estudios acelerados y naturales que permitan proyectar la vida útil solicitada, junto con la carta de compromiso de allegar los resultados del estudio de estabilidad natural una vez finalizado. Se pueden presentar estudios de estabilidad natural para al menos 2 lotes como mínimo de escala piloto industrial siempre que se trate de productos con Ingrediente activo Farmacéutico conocido que cuenten con evidencia científica de que son estables y se tienen datos históricos de estabilidad que lo soporten.


32. Validación/Verificación y Metodología de análisis del producto terminado actualizadas, si estas se ven afectadas por el cambio de modalidad, de acuerdo con las farmacopeas oficiales en Colombia o metodología propia en caso de no ser farmacopéica; indicando claramente los cambios realizados al documento.

33. Estudios de biodisponibilidad-bioequivalencia o justificación para no someter un nuevo estudio, de acuerdo con la normatividad vigente sobre el tema. Si le aplica al producto en evaluación.

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

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

36. 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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 16 de 51

9.3. Cambios en composición.

Descripción del cambio	Recomendaciones	Información documental	Nivel de Riesgo
1. Cambios en los excipientes o composición del producto terminado.	1 a 19	1 a 20	Mayor
Recomendaciones			
<p>1. El cambio en la composición del producto no contempla cambios relacionados con Ingrediente activo Farmacéutico, los cuales se deben tramitar dentro de una nueva solicitud de registro sanitario.</p> <p>2. Para ingredientes farmacéuticos activos de síntesis química, que emplean materiales de partida de origen biológico, allegar el certificado de salud animal expedido por veterinarios oficiales o una declaración de salud de animales adecuados para uso humano; adicionalmente, certificados o declaración de haberse llevado a cabo el proceso en mataderos autorizados, si esta información aun no reposa en el expediente.</p> <p>3. Si el medicamento requiere mantenerse bajo cadena de refrigeración, es importante que el fabricante evalúe el impacto de las excursiones de temperatura. Las excursiones que exceden por más de 24 horas las tolerancias definidas, se deben describir en el informe del estudio, así como la evaluación de los efectos en el producto. (Ver Guía ICH Q1 - Anexo 2 Informe 43 de OMS).</p> <p>4. La vida útil del producto será otorgada en función de los resultados de los estudios de estabilidad que se presenten, en concordancia con la guía para el desarrollo y presentación de estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química, farmacopeas oficiales, guías internacionales de OMS e ICH.</p> <p>5. Si el nuevo excipiente requiere de una leyenda específica en los artes/IPP/Inserto/Declaración sucinta, deberá incluirla en los artes allegados para aprobación.</p> <p>6. El interesado está en la obligación de presentar los resultados de estabilidad natural una vez finalicen, así como contar con un programa permanente de determinación de estabilidad (estudios ongoing) de acuerdo con lo establecido en la normatividad vigente. Decreto 677 de 1995 parágrafo 2 del artículo 22 y Resolución 1160 de 2016 numeral 17.25. En caso de falla o incumplimiento de las especificaciones establecidas para los estudios en curso, deberá reportar de inmediato el análisis y medidas tomadas ante el Instituto (por ejemplo: retiro de producto, solicitud de modificaciones, etc.) e incluir la información respectiva como parte de la revisión anual del producto.</p> <p>7. Si en los estudios de estabilidad acelerados se evidencian cambios significativos, la vida útil deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos.</p> <p>8. Los informes y protocolos del estudio de estabilidad deberán estar en concordancia con la guía para el desarrollo y presentación de estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química, farmacopeas oficiales y guías internacionales de OMS e ICH.</p> <p>9. Si el cambio de excipientes involucra cambio en el tamaño de lote estándar, debe presentar la modificación establecida para tal fin.</p> <p>10. Los cambios de excipientes que no demuestren que la nueva formulación es equivalente o superior en sus parámetros de calidad, seguridad y eficacia, en comparación con la actualmente aprobada, no serán aceptados por el impacto que puedan tener sobre el producto a comercializar.</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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 17 de 51

11. Revisar la guía de clasificación de modificaciones, con el fin de identificar si el cambio solicitado en este trámite corresponde a un cambio de excipientes o si debe presentarse como un nuevo registro sanitario.

12. Cuando el registro sanitario incluye más de un fabricante, deberá presentar la documentación técnica que aplique, para cada uno de los fabricantes aprobados.

13. Para el caso de tabletas subdivisibles con fines de dosificación, en el cual se cambie la fórmula, deben realizarse pruebas de fraccionamiento y evaluación de uniformidad de contenido para determinar la concentración de cada una de las partes luego de la división o fraccionamiento de las tabletas. La concentración de la fracción resultante debe estar contempladas e incluidas dentro la norma farmacológica, y cumplir con el capítulo general de la USP para tabletas subdivisibles.

14. Recuerde que para solicitar una modificación al registro sanitario de los medicamentos incluidos en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016 y sus actualizaciones debe tener registro sanitario vigente incluyendo el estudio de Bioequivalencia aprobado por la sala especializada de medicamentos- SEM, conforme lo establecido en el literal ñ del artículo 22 del Decreto 677 de 1995. En caso de no contar con la aprobación de los estudios de Bioequivalencia debe surtir el trámite de evaluación farmacológica (estudios farmacocinéticos) ante la SEM previo a la solicitud de esta modificación.

15. El interesado está en la obligación de presentar la (s) validación (es) analítica (s) que soporten los resultados obtenidos en el desarrollo de perfiles de disolución acorde a lineamientos de farmacopeas oficiales, guías internacionales de OMS e ICH.

16. Para la información documental referente a allegar el soporte clínico o nuevos estudios de bioequivalencia, el interesado deberá solicitar concepto de dicha información a la sala a través de un trámite independiente, previo a la solicitud de esta modificación.

17. Recuerde que para liberación inmediata: el recubrimiento no debe ser un factor crítico para el mecanismo de liberación y las especificaciones para el producto terminado se actualizan solo con respecto al peso y las dimensiones, si corresponde.

18. Para medicamentos incluidos en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016, la adición o eliminación de una línea de ranuración (fraccionamiento de tabletas) de un producto genérico debe ser consistente con un cambio similar en el producto comparador (producto de referencia).

19. Si derivado de esta modificación se generan otros cambios en el registro sanitario se debe presentar la modificación establecida para tal fin

Información documental

1. Certificado de venta libre o Certificado de producto farmacéutico (CVL ó CPP) expedido por la autoridad sanitaria del país de origen del exportador, el cual debe declarar la nueva fórmula cualicuantitativa (aplica para las modalidades Importar y vender e Importar, envasar y vender).

2. En el caso de excipientes de origen animal, se debe establecer claramente el origen de éstos y presentar certificado del fabricante de la materia prima o de la autoridad sanitaria del país, en donde se establezca la ausencia de agentes infecciosos y/o patógenos como encefalopatía espongiiforme bovina/agentes de encefalopatía espongiiforme transmisible (EEB / EET).

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 18 de 51

3. Justificación y soportes técnicos de la evaluación del impacto del cambio en la composición (excipientes) sobre la calidad (proceso de fabricación, controles en proceso y especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas), seguridad y eficacia del producto terminado. Si aplica, incluir análisis de la interacción con el sistema envase cierre.

4. Fórmula cuali-cuantitativa y fórmula del lote estandarizado (incluyendo cantidad, porcentajes, excesos, etc.)

5. Diagrama de flujo y descripción detallada del proceso de fabricación.

6. Informe de análisis y evaluación del riesgo implementado, donde se identifique, cuantifiquen y tomen acciones sobre las posibles impurezas generadas en el producto terminado por el cambio realizado.

7. Especificaciones de control de calidad de materias primas (aplica para las modalidades Importar y vender e Importar, envasar y vender).

8. Especificaciones del control de calidad del producto en proceso (aplica para las modalidades Importar y vender e Importar, envasar y vender).

9. Especificaciones de control de calidad de producto terminado (aplica para las modalidades Importar y vender e Importar, envasar y vender).

10. Batch records de los lotes fabricados con la nueva fórmula, incluyendo especificaciones, resultados y soportes analíticos de controles de calidad de las materias primas, producto en proceso y producto terminado, así como certificados analíticos del fabricante de las materias primas, trazabilidad de estándares secundarios (si aplica), evidencia de adquisición de estándares primarios. (Aplica para las modalidades Fabricar y vender e Importar, semi-elaborar y vender).
Para el caso de la modalidad Fabricar y exportar, allegar especificaciones, resultados y soportes analíticos de controles de calidad de las materias primas y producto terminado, así como certificados analíticos del fabricante de las materias primas.

11. Cuando el producto contenga excipientes que cumplen funciones de preservante, presentar análisis y resultados de la prueba de eficacia antimicrobiana y si aplica, el contenido del preservante.

12. Protocolo de estabilidad post-aprobación actualizado de acuerdo con la modificación que está solicitando y carta de compromiso de la inclusión de lotes comerciales con el cambio solicitado en el programa de estabilidad, si los estudios allegados no se realizaron con lotes comerciales y/o si no cubren la totalidad de la vida útil propuesta.

13. Informe de estudios de estabilidad del producto en uso o reconstituido (realizados al inicio y final de la vida útil del producto sin reconstituir), de acuerdo con la legislación vigente (cuando aplique).

14. Datos de estabilidad natural en al menos 3 lotes industriales o como mínimo tamaño piloto industrial que soporten la vida útil solicitada para el producto con el cambio propuesto. Si no cuenta con estudios de estabilidad natural completos, se acepta la presentación de estudios acelerados y naturales que permitan proyectar la vida útil solicitada, junto con la carta de compromiso de allegar los resultados del estudio de estabilidad natural una vez finalizado. Se pueden presentar estudios de estabilidad natural para al menos 2 lotes como mínimo de escala piloto industrial siempre que se

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 19 de 51

trate de productos con Ingrediente activo Farmacéutico conocido que cuenten con evidencia científica de que son estables y se tienen datos históricos de estabilidad que lo soporten.

15. Validación/Verificación y Metodología de análisis del producto terminado actualizadas, si estas se ven afectadas por el cambio del o los excipientes, de acuerdo con las farmacopeas oficiales en Colombia o metodología propia en caso de no ser farmacopéica; indicando claramente los cambios realizados al documento.

16. Estudios de biodisponibilidad-bioequivalencia o justificación para no someter un nuevo estudio, de acuerdo con la normatividad vigente sobre el tema. Si le aplica al producto en evaluación.

17. Adicionalmente el interesado deberá presentar la siguiente documentación para medicamentos incluidos en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016 y sus actualizaciones, según los casos que aplique:

- a). Para forma farmacéutica solución oral: datos clínicos de apoyo o estudios de bioequivalencia o justificación para no presentar un nuevo estudio de bioequivalencia de acuerdo con los lineamientos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.
- b). Para cambios en el peso del recubrimiento de la tableta o cambios en la cubierta externa de la cápsula de liberación inmediata: perfiles de disolución comparativos multipunto en el medio (o medios) de liberación de rutina, en al menos dos lotes a escala piloto o de producción del producto propuesto vs el biolote.
- c). Para cambios en el peso de recubrimiento de tableta o cambios en la cubierta externa de la cápsula de productos gastrorresistentes y de liberación prolongada: perfiles de disolución comparativos multipunto en el medio (o medios) de liberación de rutina, en al menos dos lotes a escala piloto o de producción del producto propuesto similares al biolote. Adicionalmente, allegar justificación para no presentar un nuevo estudio de bioequivalencia de acuerdo con los lineamientos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.
- d). Para cambios en la composición de formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata:
 - En cuanto a reemplazo de un solo excipiente con un excipiente comparable a una concentración similar presentar datos clínicos de apoyo o estudios de bioequivalencia o justificación para no presentar un nuevo estudio de bioequivalencia de acuerdo con los lineamientos establecidos en la Resolución 1124 de 2016. Adicionalmente, allegar discusión sobre los componentes del producto propuesto (por ejemplo: elección de excipientes, compatibilidad de API y excipientes), perfiles de disolución comparativos in vitro obtenidos en al menos dos lotes a escala piloto o de producción del producto propuesto y el biolote (dependiendo de la solubilidad y permeabilidad del fármaco, disolución en el medio de liberación de rutina o en múltiples medios que cubran el rango de pH fisiológico).
 - En cuanto a cambios cuantitativos en los excipientes presentar datos clínicos de apoyo o estudios de bioequivalencia o justificación para no presentar un nuevo estudio de bioequivalencia de acuerdo con los lineamientos establecidos en la Resolución 1124 de 2016. Adicionalmente, allegar discusión sobre los componentes del producto propuesto (por ejemplo: elección de excipientes, compatibilidad de API y excipientes); allegar perfiles de disolución comparativos in vitro obtenidos en al menos dos lotes a escala piloto o de producción del producto propuesto y el biolote (dependiendo de la solubilidad y permeabilidad del fármaco, disolución en el medio de liberación de rutina o en múltiples medios que cubran el rango de pH fisiológico (por ejemplo: pH 1.2; 4.5 y 6.8).
- e). Para cambios en la configuración del fraccionamiento (ranuración) que involucre la adición de línea de ranuración (fraccionamiento de la tableta) presentar demostración de la similitud de la tasa de liberación de las porciones de tabletas para productos gastrorresistentes, de liberación modificada o prolongada.

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 20 de 51

<p>f). Para cambios en las dimensiones sin cambio en la composición cualitativa o cuantitativa y masa promedio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Para tabletas, cápsulas: allegar perfiles de disolución comparativos in vitro multipunto en el medio de liberación de rutina, en al menos un lote de escala piloto o de producción de los productos actuales y propuestos. - Para formas farmacéuticas de liberación modificada y tabletas ranuradas allegar perfiles de disolución comparativos in vitro multipunto en el medio de liberación de rutina, en al menos un lote de escala piloto o de producción de los productos actuales y propuestos. Adicionalmente, allegar justificación para no presentar un nuevo estudio de bioequivalencia de acuerdo con los lineamientos establecidos en la Resolución 1124 de 2016. Además de lo anterior, para comprimidos ranurados en los que la ranura pretende dividir el producto terminado en dosis iguales, allegar demostración de la uniformidad de las porciones de los comprimidos. <p>18. Si derivado de la modificación aplica, allegar artes de material de envase y empaque/Información para prescribir / Inserto / Declaración sucinta (según aplique) sin modificar la información y diseño previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando el cambio relacionado con la modificación solicitada.</p> <p>19. Solicitud de agotamiento de materiales de envase y empaque o producto terminado, si derivado de la modificación aplica.</p> <p>20. Certificado de aprobación de la modificación emitido por parte de una agencia sanitaria de referencia, si cuenta con ello.</p>

9.4. Cambios relacionados con las presentaciones comerciales.


Descripción del cambio	Recomendaciones	Información documental	Nivel de Riesgo
1. Eliminación de presentaciones o sistema envase-cierre de producto terminado (incluyendo diluyente cuando aplique).	1 a 2, 10	1, 3, 15	Moderado
2. Adición o cambio de presentaciones comerciales o muestra médica que no requieran estudios de estabilidad.	3 a 10	2, 4, 5, 13, 14, 15	Moderado
3. Unificación de registros sanitarios de medicamentos, amparando varias presentaciones, si la concentración final por mililitro es la misma.	10 a 17	5 a 14	Mayor

Recomendaciones

1. En la solicitud expresa debe declarar la(s) presentación(es) comercial (es) a excluir con el respectivo código CUM/IUM a ser inactivado.
2. Esta modificación aplica siempre que el medicamento cuente con otra presentación y/o sistema de envase / cierre ya aprobado dentro del registro sanitario.

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 21 de 51

3. Si requiere hacer cambios adicionales al objeto de esta modificación en la información y/o diseño de los artes de material de envase y empaque / Información para prescribir / Inserto / Declaración sucinta, debe realizar la modificación correspondiente para tal fin dado que esta modificación no incluye la aprobación de artes.
4. Si la presentación a adicionar corresponde a muestra médica y el registro no cuenta con ninguna presentación muestra médica aprobada hasta el momento, adjunte las artes del material de envase y empaque dando cumplimiento a lo establecido en el Art. 76 del Decreto 677 de 1995.
5. Si se trata de un producto antimicrobiano la presentación solicitada debe corresponder al tratamiento completo de acuerdo con lo conceptualizado por la Comisión Revisora. Si el producto terminado es un medicamento de control especial, la presentación a incluir no puede corresponder a muestra médica.
6. La descripción de la presentación a adicionar debe detallar el tipo de materiales de envase, empaque y accesorios.
7. Las nuevas presentaciones no deben corresponder a promociones u otras estrategias publicitarias.
8. Por esta modificación puede ingresar cambios de cualquier parte del material de envase que no entre en contacto con el producto terminado (por ejemplo, el color de las tapas flip-off o anillos de las ampollas, cambio del capuchón o protección de las agujas). Así mismo, la eliminación, cambio o inclusión de dispositivos médicos que no entren en contacto directo con el medicamento y sean requeridos para su correcta administración.
9. La nueva presentación no debe impactar la dosificación, uso, seguridad o estabilidad del medicamento.
10. Si la presentación a ajustar cuenta con un dispositivo médico, consulte la sección “8. Información documental y recomendaciones generales para todas las modificaciones” en la presente guía.
11. Los artes del material de envase y empaque, inserto e información para prescribir deben mantener los textos previamente aprobados en el registro sanitario, exceptuando el relacionado con la modificación solicitada. Si implica otros cambios deberá realizar la modificación general de artes de envase y empaque como única solicitud.
12. El contenido del producto debe expresarse por mililitro y conservar el mismo nombre. Las presentaciones comerciales por unidad de empaque deben estar diferenciadas por colores.
13. En caso de que se manejen marcas diferentes entre los registros a unificar, se debe presentar la solicitud de IUM respectiva, para que todas las presentaciones queden con la marca que se vaya a manejar en el registro unificado.
14. Recuerde que las solicitudes de pérdida de fuerza ejecutoria en el o los demás expedientes en los que no se solicitó la unificación, solo se deben radicar una vez se indique por comunicado dado por el Instituto.
15. Posterior a la firmeza de la unificación de registros, en cada expediente deberá realizar la solicitud de agotamiento de producto terminado y materiales de empaque y envase.

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 22 de 51

16. Los intervinientes en el proceso de fabricación, material de envase, formulación e información farmacológica, de los registros a unificar, deben ser iguales. Tener en cuenta que para aplicar a la unificación de registros la única variación, en cada presentación, debe ser el volumen de llenado.

17. En la solicitud expresa deben indicarse los expedientes y números de registros sanitarios a unificar.

Información documental

1. Listado de las presentaciones con la descripción del tipo de material del sistema de envase / cierre del producto terminado o diluyente (cuando aplique), que permanecen activas, así como de las presentaciones a inactivar.

2. Descripción detallada de las presentaciones comerciales o muestras médicas a adicionar o cambiar.

3. 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 sobre el suministro y distribución para garantizar el abastecimiento en Colombia.

4. Si la nueva presentación obedece a una adición o sustitución de los dispositivos médicos, allegar la información técnico legal que avale los dispositivos en combinación con el medicamento, según sea el caso y la normatividad vigente.

5. Número o solicitud de IUM para las nuevas presentaciones comerciales, o muestra médica y/o para las presentaciones anteriormente aprobadas que no lo posean. En la unificación de registros, se debe allegar IUM para cada una de las presentaciones incluidas.

6. Ajuste del nombre del producto, si este incluía la concentración por unidad, de forma que se exprese por mililitro.

7. Composición expresada por cada mililitro de solución y por volumen de presentación.

8. Inserto, si aplica, en donde únicamente se ajuste la información de presentaciones, se exprese la composición por mL, e incluya únicamente el registro del expediente donde solicita la unificación.

9. Allegar la información técnico legal que avale los dispositivos médicos en combinación con el medicamento para cada presentación, según corresponda, de acuerdo con la normatividad vigente.

10. Especificaciones de calidad de cada uno de los envases que contendrán las presentaciones solicitadas.

11. Especificaciones de liberación y estabilidad para cada presentación.

12. Fórmula de lote estandarizado (se puede expresar en términos del volumen final producido o el número de unidades envasadas, indicando el volumen al cual se están llenando las mismas).

13. Justificación técnica que soporte que no requiere estudios de estabilidad para la adición de la presentación comercial o muestra médica solicitada.

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 23 de 51

13. Estudios de estabilidad del producto terminado y del producto en uso (reconstituido y/o diluido, si aplica) para cada presentación o volumen, acorde con la normatividad vigente.

14. Artes de material de envase y empaque / Información para prescribir / Inserto / Declaración sucinta (según aplique), sin modificar la información y diseño previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando el cambio relacionado con la modificación solicitada. Para la modificación de unificación de presentaciones, los artes deben mantener un único diseño para todas las presentaciones comerciales y/o muestra médica.

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

9.5. Cambios en manufactura.

Descripción del cambio	Recomendaciones	Información documental	Nivel de Riesgo
1. Adición o sustitución en el proveedor de excipientes empleados en el producto terminado.	1 a 9	2 a 5, 7, 9, 27	Menor
2. Adición o sustitución en el proveedor de sistema envase cierre.	5, 6, 9 a 11, 24	7, 10, 27	Menor
3. Cambio en el proceso de manufactura del producto intermedio y/o producto terminado.	4, 5, 7, 13 a 24	1, 7, 8, 11 a 27	Mayor

Recomendaciones


1. No deben presentarse cambios en las especificaciones del excipiente o producto farmacéutico fuera de los rangos aprobados.

2. El proveedor del excipiente debe garantizar las mismas características del excipiente anterior, por lo cual el cambio no debe afectar la Biodisponibilidad, Estabilidad y/o especificaciones del producto terminado. Por ejemplo: cambio en estructura, conformación, tamaño y forma de partícula, que podrían impactar los procesos de cristalización, entre otros.

3. Si el cambio del proveedor obedece a un excipiente que tiene la función de agente antimicrobiano, se debe garantizar que no afecta su función y propósito en el producto terminado.

4. Si derivado de la modificación se generan cambios en la composición, especificaciones, métodos de análisis u otros, se debe presentar la modificación establecida para cada caso, según corresponda.

5. El interesado está en la obligación de realizar los estudios de estabilidad natural con producto terminado en el cual se haya empleado materias primas provenientes del nuevo proveedor, así como contar con un programa permanente de determinación de estabilidad (estudios ongoing) de acuerdo con lo establecido en la normatividad vigente, como el Decreto 677 de 1995 en el parágrafo 2 del artículo 22 y la Resolución 1160 de 2016 en el numeral 17.25. En caso de falla o incumplimiento de las especificaciones establecidas para los estudios en curso, deberá reportar de inmediato el análisis y medidas tomadas ante el Instituto (por ejemplo: retiro de producto, solicitud de modificaciones, etc.), e incluir la información respectiva como parte de la revisión anual del producto.

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 24 de 51

6. Cuando se solicita la adición de más de un proveedor, deberá presentar la documentación técnica requerida para cada uno de los establecimientos solicitados.

7. Los informes y protocolos del estudio de estabilidad deberán estar en concordancia con la guía para el desarrollo y presentación de estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química, farmacopeas oficiales, guías internacionales de OMS e ICH.

8. En la presente modificación entiéndase proveedor como el fabricante del sistema envase cierre o del excipiente farmacéutico, no como el distribuidor o comercializador.

9. Recuerde que para nuevos proveedores deberá realizarse la calificación acorde al sistema de gestión de calidad de la compañía.

10. Un cambio en el sistema envase cierre que incluya nuevos materiales de construcción, cambios en dimensiones, forma, proceso de esterilización y/o especificaciones deberá realizarse como la modificación: " Adición o cambio de presentaciones comerciales y/o sistema envase/cierre de producto terminado (incluyendo el diluyente) que requieren estudios de estabilidad".

11. Si el cambio de proveedor afecta las especificaciones aprobadas del sistema envase cierre, deberá adelantar la modificación correspondiente.

13. Esta modificación incluye el cambio en las etapas de fabricación, cambio en los equipos empleados, cambio en el tamaño de lote, cambio en los parámetros y/o controles del proceso, cambios en los tiempos de espera (holding times).

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

15. Presentación del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente que avale áreas y procesos para el producto objeto de la modificación.


16. Si en los estudios de estabilidad acelerados se evidencian cambios significativos, la vida útil deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos.

17. La vida útil del producto será otorgada en función de los resultados de los estudios de estabilidad que se presenten, en concordancia con la guía para el desarrollo y presentación de estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química, farmacopeas oficiales, guías internacionales de la OMS e ICH.

18. Cuando el registro sanitario incluye más de un fabricante, deberá presentar la documentación técnica que aplique, para cada uno de los fabricantes aprobados.

19. El criterio de aceptación y nivel de tolerancia de la especificación de controles en proceso debe encontrarse dentro del rango de aceptación establecido en los capítulos o advertencias generales de las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia y/o guías ICH.

20. Recuerde que deberá completar los estudios de estabilidad natural hasta tiempo final de vida útil. En caso de falla o incumplimiento de los parámetros establecidos para los estudios en curso, deberá reportar el análisis y medidas tomadas ante el Instituto.

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 25 de 51

21. Recuerde que para solicitar una modificación al registro sanitario de los medicamentos incluidos en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016 y sus actualizaciones debe tener registro sanitario vigente incluyendo el estudio de Bioequivalencia aprobado por la sala especializada de medicamentos- SEM, conforme lo establecido en el literal (ñ) del artículo 22 del Decreto 677 de 1995. En caso de no contar con la aprobación de los estudios de Bioequivalencia debe surtir el trámite de evaluación farmacológica (estudios farmacocinéticos) ante la SEM previo a la solicitud de esta modificación.

22. El interesado está en la obligación de presentar la(s) validación(es) analítica(s) que soporten los resultados obtenidos en el desarrollo de perfiles de disolución acorde a lineamientos de farmacopeas oficiales, guías internacionales de la OMS e ICH.

23. Si el tamaño del biolote fue menor de 100000 unidades, de acuerdo con el numeral 7.3.1. del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016, no será aceptado una ampliación del tamaño del lote industrial sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.

24. En la carta memorial el interesado debe manifestar que no existen cambio en el sistema envase cierre.

Información documental

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; cuando el cambio de equipo impacta el alcance de la certificación BPM actualmente aprobada (aplica para las modalidades Importar y vender; Importar, envasar y vender ó Importar, semi-elaborar y vender).

2. Para excipientes 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. El certificado debe contemplar entre otros el nombre del fabricante, especie y tejidos de los que el material es obtenido, país de origen de los animales, uso y aceptación previa del material.

3. Reporte de comparabilidad entre las especificaciones del excipiente del fabricante propuesto y el actualmente aprobado.

4. Certificados de análisis del excipiente del fabricante propuesto.

5. Si el excipiente cumple funciones de preservante, deberá presentar una prueba que evalúe la eficacia microbiana y el contenido del preservante en el producto terminado.

6. Para el caso de un nuevo sistema envase / cierre deberá aportar información sobre descripción de la composición del material de envase / cierre, plano mecánico, especificaciones de calidad.

7. Informe de análisis y evaluación del riesgo implementado, donde se identifique, cuantifiquen y tomen acciones sobre las posibles impurezas generadas en el producto terminado por el cambio realizado.

8. Diagrama de flujo y descripción detallada del proceso de fabricación (incluidos las etapas, equipos, parámetros y controles) con los cambios propuestos en el proceso de fabricación del producto intermedio y/o producto terminado según aplique.

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 26 de 51

9. Descripción y análisis de datos en tres lotes consecutivos a escala piloto y/o comercial del producto terminado, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación del estado previo y posterior al cambio.

10. Certificados de análisis o equivalente para el sistema envase cierre; en forma comparativa para el anterior y el nuevo proveedor.

11. Fórmula cuali-cuantitativa y fórmula del lote estandarizado (incluyendo cantidad, porcentajes, excesos, etc).

12. Especificaciones de control de calidad de materias primas (aplica para las modalidades Importar y vender e Importar, envasar y vender).

13. Especificaciones de control de calidad del producto en proceso (aplica para las modalidades Importar y vender e Importar, envasar y vender).

14. Especificaciones de control de calidad de producto terminado (aplica para las modalidades Importar y vender e Importar, envasar y vender).

15. Para cambios en los parámetros y/o controles del proceso de manufactura del producto intermedio y/o producto terminado, debe allegar como parte de la justificación, la data histórica que justifique estadísticamente el cambio.


16. Protocolos, procedimientos y registros actualizados cuando se trata de un equipo para uso compartido.

17. Información sobre el equipo nuevo, con sus planos mecánicos y comparación de similitudes y diferencias en cuanto a principios de funcionamiento y especificaciones entre el equipo nuevo y el reemplazado, si aplica.

18. Datos de análisis de dos lotes consecutivos como mínimo a escala piloto industrial del producto terminado, correspondientes al proceso de fabricación previo y al proceso con los cambios solicitados, en formato de tabla comparativa que resuma la data estadística de los controles en proceso y las pruebas de liberación.

19. Batch records de los lotes producidos mediante proceso de manufactura con los cambios propuestos, incluyendo especificaciones, resultados y soportes analíticos de controles de calidad de las materias primas, producto en proceso y producto terminado, así como certificados analíticos del fabricante de las materias primas, trazabilidad de estándares secundarios (si aplica), evidencia de adquisición de estándares farmacopéicos para la evaluación del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado. (Aplica para las modalidades Fabricar y vender e Importar, semi-elaborar y vender). Para el caso de la modalidad Fabricar y exportar, allegar especificaciones, resultados y soportes analíticos de controles de calidad de las materias primas y producto terminado, así como certificados analíticos del fabricante de las materias primas.

20. Protocolo de estabilidad post-aprobación actualizado del producto terminado de acuerdo con la modificación que está solicitando y carta de compromiso de la inclusión de lotes comerciales con el cambio solicitado en el programa de estabilidad, si los estudios allegados no se realizaron con lotes comerciales y/o si no cubren la totalidad de la vida útil propuesta.

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 27 de 51

21. Protocolo y/o informe de resultados de las pruebas de estabilidad del producto intermedio que soporten los tiempos de espera (holding times), en lotes de al menos escala piloto industrial, bajo las condiciones establecidas para el producto elaborado con el nuevo proceso de fabricación, cuando aplique.

22. Informe de estudios de estabilidad del producto en uso, reconstituido o diluido (realizados al inicio y final de la vida útil del producto sin reconstituir), de acuerdo con la legislación vigente y guías ICH Q1 (cuando aplique).

23. Datos de estabilidad natural en al menos 3 lotes industriales o como mínimo tamaño piloto industrial que soporten la vida útil solicitada para el producto con el cambio propuesto. Si no cuenta con estudios de estabilidad natural completos, se acepta la presentación de estudios acelerados y naturales que permitan proyectar la vida útil solicitada, junto con la carta de compromiso de allegar los resultados del estudio de estabilidad natural una vez finalizado. Se pueden presentar estudios de estabilidad natural para al menos 2 lotes como mínimo de escala piloto industrial siempre que se trate de productos con Ingrediente activo Farmacéutico conocido que cuenten con evidencia científica de que son estables y se tienen datos históricos de estabilidad que lo soporten.

24. Informes de validación del proceso o protocolo de validación (esquema) para tres lotes tamaño industrial.

25. Validación / Verificación o transferencia y metodologías de análisis para la evaluación del producto terminado (cuando aplique), de acuerdo con las farmacopeas oficiales en Colombia o metodología propia en caso de no ser farmacopéica; indicando claramente los cambios realizados al documento.

26. Adicionalmente el interesado deberá presentar la siguiente documentación para medicamentos incluidos en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016 y sus actualizaciones, según los casos que aplique:

a). Modificación del tamaño de lote (diferentes al aumento de tamaño de lote en un factor de 10 comparado con el biolote o disminución del tamaño de lote):


- Para formas farmacéuticas sólidas allegar datos del perfil de disolución, en el medio de liberación de rutina, en un mínimo de un lote representativo a escala de producción y comparación de los datos con los resultados del biolote y un lote a escala de producción del tamaño del lote anterior. Adicionalmente, los datos sobre los siguientes dos lotes completos a escala de producción deben estar disponibles en caso de ser requeridos por Invima y se debe informar si no cumplen con los requisitos de similitud del perfil de disolución (f2). Para las formas farmacéuticas semisólidas (por ejemplo: lociones, geles, cremas y ungüentos), que contengan el API en forma disuelta o no disuelta, se debe enviar datos comparativos in vitro sobre la difusión de la membrana (prueba de liberación de la membrana).

- datos clínicos de apoyo o estudios de bioequivalencia o justificación para no presentar un nuevo estudio de bioequivalencia de acuerdo con los lineamientos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.

b). cambios en el proceso de manufactura:

- Datos clínicos de apoyo o estudios de bioequivalencia o justificación para no presentar un nuevo estudio de bioequivalencia de acuerdo con los lineamientos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.

- Discusión sobre el desarrollo del proceso de fabricación; cuando 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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 28 de 51

1. pruebas comparativas in vitro, por ejemplo: perfiles de disolución multipunto en el medio de liberación de rutina para formas farmacéuticas sólidas (un lote a escala de producción y comparación de los datos con los resultados del biolote y un lote del proceso de manufactura anterior; el interesado deberá contar con datos sobre los siguientes dos lotes de producción, los cuales deben estar disponibles en caso de ser requeridos por Invima y se debe informar al instituto si están fuera de las especificaciones).

2. Difusión de membrana in vitro comparativa (prueba de liberación de membrana) para formas de dosificación semisólidas no estériles que contienen el Ingrediente activo Farmacéutico en forma disuelta o no disuelta (un lote a escala de producción y comparación de los datos con los resultados del biolote y un lote del proceso de manufactura anterior; el interesado deberá contar con datos sobre los próximos dos lotes de producción los cuales deben estar disponibles en caso de ser requeridos por Invima);

3. imágenes microscópicas de partículas para verificar cambios visibles en la morfología y datos de distribución de tamaño comparativos para productos líquidos en los que el Ingrediente activo Farmacéutico está presente en forma no disuelta.


27. Certificado de aprobación de la modificación emitido por parte de una agencia sanitaria de referencia, si cuenta con ello.

9.6. Cambios en roles.

Descripción del cambio	Recomendaciones	Información documental	Nivel de Riesgo
1. Adición o sustitución de acondicionador secundario / empacador.	1 a 3, 6	1, 2, 3, 24	Moderado
2. Adición o sustitución del fabricante del diluyente con registro sanitario en Colombia, cuando hace parte de la presentación de un producto para reconstituir.	3 a 8	1 a 4, 18, 23 a 25	Moderado
3. Adición o sustitución del fabricante de un diluyente, sin registro sanitario en Colombia, que hace parte de la presentación de un producto para reconstituir.	3 a 6, 9 a 12, 17	1 a 4, 6 a 11, 15, 16, 18 a 21, 23 a 25	Mayor
4. Adición o sustitución de un envasador del Producto Farmacéutico Terminado.	3,6, 9 a 14	1 a 4, 7, 8, 12, 14, 16 a 19, 21, 23 a 25	Mayor
5. Adición o sustitución de fabricante del Producto Intermedio y/o Producto Farmacéutico Terminado.	3, 4, 6, 9 a 12, 15, 16	1 a 11, 13, 15 a 25	Mayor

Recomendaciones

1. Tener en cuenta que la dirección del acondicionador debe coincidir en los siguientes documentos: Solicitud expresa, contratos y en el certificado de BPM.
2. Los documentos públicos provenientes del exterior deben cumplir con lo establecido en el Código General del proceso, Artículo 251 (traducidos al español y apostillados para países que se encuentren en el convenio de la Haya, o consularizados y legalizados para los demás países) y

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 29 de 51

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.

3. Cuando se solicita la adición de más de un establecimiento o rol, deberá presentar la documentación técnica requerida para cada uno de los establecimientos solicitados.

4. Entre los fabricantes no debe haber diferencias en la fórmula del producto, tamaño de lote, controles del proceso y especificaciones del producto terminado.

5. Las especificaciones del producto reconstituido con el diluyente del nuevo fabricante deben corresponder a las previamente aprobadas.

6. Si derivado de la modificación se generan cambios en la composición, especificaciones, métodos de análisis, proceso de fabricación u otros, se debe presentar la modificación establecida para cada caso, según corresponda.

7. La solicitud expresa debe indicar el número de expediente, registro sanitario y nombre del producto (diluyente) registrado en Colombia.

8. Esta modificación la podrá realizar una vez cuente con la aprobación respectiva de la adición y/o sustitución de fabricante en el registro del producto terminado (diluyente).


9. El interesado está en la obligación de realizar los estudios de estabilidad natural con producto terminado en el cual se haya empleado materias primas provenientes del nuevo proveedor, así como contar con un programa permanente de determinación de estabilidad (estudios ongoing) de acuerdo con lo establecido en la normatividad vigente, como el Decreto 677 de 1995 en el parágrafo 2 del artículo 22 y la Resolución 1160 de 2016 en el numeral 17.25. En caso de falla o incumplimiento de las especificaciones establecidas para los estudios en curso, deberá reportar de inmediato el análisis y medidas tomadas ante el Instituto (por ejemplo: retiro de producto, solicitud de modificaciones, etc.), e incluir la información respectiva como parte de la revisión anual del producto.

10. Si en los estudios de estabilidad acelerados se evidencian cambios significativos, la vida útil deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos.

11. Los informes y protocolos del estudio de estabilidad deberán estar en concordancia con la guía para el desarrollo y presentación de estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química, farmacopeas oficiales, guías internacionales de OMS e ICH.

12. La vida útil del producto será otorgada en función de los resultados de los estudios de estabilidad que se presenten, en concordancia con la guía para el desarrollo y presentación de estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química, farmacopeas oficiales, guías internacionales de OMS e ICH.

13. El contrato con el envasador debe mencionar según corresponda, quien es el responsable del almacenamiento de muestras de retención, batch record original, responsable de la liberación de los lotes de producto terminado, responsable de realizar los estudios de estabilidad y análisis de materias primas, incluyendo material de envase y empaque, análisis de producto en proceso y producto terminado, la realización de auditorías de calidad y la disposición de los rechazos (Informe 32 de la OMS numeral 8; Decreto 677 de 1995, Artículo 24, literal c.).

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 30 de 51

14. Si el nuevo envasador realiza actividades adicionales al proceso de envase (por ejemplo: control de calidad de granel o materiales de envase, análisis y/o liberación de producto terminado, estudios de estabilidad, etc), deberá surtir la modificación correspondiente a “Cambios o adición o sustitución del sitio de realización de pruebas de control de calidad para Ingrediente Farmacéutico Activo, Producto Intermedio, Producto Terminado y/o Estudios de Estabilidad”.

15. Recuerde que para solicitar una modificación al registro sanitario de los medicamentos incluidos en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016 y sus actualizaciones debe tener registro sanitario vigente incluyendo el estudio de Bioequivalencia aprobado por la sala especializada de medicamentos- SEM, conforme lo establecido en el literal ñ del artículo 22 del Decreto 677 de 1995. En caso de no contar con la aprobación de los estudios de Bioequivalencia debe surtir el trámite de evaluación farmacológica (estudios farmacocinéticos) ante la SEM previo a la solicitud de esta modificación.

16. El interesado está en la obligación de presentar la(s) validación(es) analítica(s) que soporten los resultados obtenidos en el desarrollo de perfiles de disolución acorde a lineamientos de farmacopeas oficiales, guías internacionales de OMS e ICH.

17. La validación del proceso de manufactura del diluyente debe abarcar las etapas críticas del proceso (por ejemplo: esterilización y llenado aséptico).

Información documental

1. Contrato(s) o documento que demuestre la relación comercial entre el titular y el nuevo establecimiento, en el cual se indique las responsabilidades generales y específicas, objeto, nombre del producto, datos identificadores y ubicación del establecimiento; información que deben coincidir con lo solicitado.


2. Matriz de roles actualizada que especifique el nombre del rol, dirección y responsabilidades (por ejemplo: fabricación de la sustancia activa, fabricación del diluyente, envasado, liberación, etc.) de la instalación propuesta.

3. Certificado de BPM donde especifique la capacidad para la fabricación / envasado / acondicionamiento secundario (según aplique), del producto en estudio, de acuerdo con las áreas, forma farmacéutica y tipo de Ingrediente activo Farmacéutico, según corresponda cuando estas no hubieran sido otorgadas por el Invima.

4. Certificado de venta libre o Certificado de producto farmacéutico (CVL ó CPP) expedido por una autoridad sanitaria o el organismo acreditado en el país de origen para este fin conforme a lo establecido en la regulación vigente, en el que se declare el nuevo establecimiento y rol (aplica para la modalidad Importar y vender e Importar, envasar y vender).

5. Declaración expresa del fabricante del producto, donde se indique a quién autoriza para importarlo (nombre y domicilio) y quién será el titular en Colombia (en caso de que no sea la misma compañía) o documento que justifique la relación entre el fabricante e importador y/o titular (aplica para las modalidades Importar y vender e Importar, envasar y vender).

6. Fórmula cuali-cuantitativa y fórmula del lote estandarizado (incluyendo cantidad, porcentajes, excesos, etc.).

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 31 de 51

7. Diagrama de flujo y descripción detallada del proceso de fabricación o envasado, según aplique, (incluidos las etapas, parámetros y controles) con el nuevo establecimiento o rol, del producto intermedio y/o producto terminado, según aplique. En la modificación “Adición o sustitución del fabricante de un diluyente sin registros sanitario en Colombia”, aplica únicamente para la modalidad Importar y Vender.

8. Informe de análisis y evaluación del riesgo implementado, donde se identifique, cuantifiquen y tomen acciones sobre las posibles impurezas generadas en el producto terminado por el cambio realizado.

9. Especificaciones de control de calidad de materias primas (aplica para la modalidad Importar y vender e Importar, envasar y vender).

10. Especificaciones de control de calidad del producto en proceso en la elaboración del diluyente/producto terminado (aplica para la modalidad Importar y vender e Importar, envasar y vender).

11. Especificaciones de control de calidad de diluyente/producto terminado (aplica para la modalidad Importar y vender e Importar, envasar y vender).

12. Especificaciones de control de calidad del producto en el proceso de envase (aplica para las modalidades Importar y vender e Importar, envasar y vender).

13. Datos de análisis de un lote a escala de producción del sitio propuesto y datos comparativos de los últimos tres lotes del sitio anterior.


14. Batch records de los lotes producidos con el nuevo envasador, incluyendo especificaciones, resultados y soportes de controles en proceso (aplica para las modalidades Fabricar y vender; Importar, semi-elaborar y vender; Importar envasar y vender).

15. Batch records de los lotes del diluyente / producto terminado producidos por el nuevo fabricante, incluyendo especificaciones, resultados y soportes analíticos de controles de calidad de las materias primas, producto en proceso y producto terminado, así como certificados analíticos del fabricante de las materias primas, trazabilidad de estándares secundarios (si aplica), evidencia de adquisición de estándares farmacopéicos para la realización de los respectivos análisis (aplica para las modalidades Fabricar y vender e Importar, envasar y vender). Para el caso de la modalidad Fabricar y exportar, allegar especificaciones, resultados y soportes analíticos de controles de calidad de las materias primas y producto terminado, así como certificados analíticos del fabricante de las materias primas.

16. Protocolo de estabilidad post-aprobación actualizado de acuerdo con la modificación que está solicitando y carta de compromiso de la inclusión de lotes comerciales con el cambio solicitado en el programa de estabilidad, si los estudios allegados no se realizaron con lotes comerciales y/o si no cubren la totalidad de la vida útil propuesta.

17. Protocolo y/o informe de resultados de las pruebas de estabilidad del producto intermedio que soporten los tiempos de espera (holding times), en lotes de al menos escala piloto industrial, bajo las condiciones de transporte antes del envase y/o bajo las condiciones establecidas para el producto elaborado con el nuevo fabricante, cuando aplique.

18. Informe de estudios de estabilidad del producto en uso, reconstituido o diluido (realizados al inicio y final de la vida útil del producto terminado), de acuerdo con la legislación vigente y guías ICH Q1

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 32 de 51

(cuando aplique). Para el caso de “Adición o cambio de fabricante de diluyente”, estos estudios se deben realizar en el producto terminado que se va a reconstituir con el diluyente elaborado por el nuevo fabricante.

19. Datos de estabilidad natural en al menos 3 lotes industriales o como mínimo tamaño piloto industrial que soporten la vida útil solicitada para el producto con el cambio propuesto. Si no cuenta con estudios de estabilidad natural completos, se acepta la presentación de estudios acelerados y naturales que permitan proyectar la vida útil solicitada, junto con la carta de compromiso de allegar los resultados del estudio de estabilidad natural una vez finalizado. Se pueden presentar estudios de estabilidad natural para al menos 2 lotes como mínimo de escala piloto industrial siempre que se trate de productos con Ingrediente activo Farmacéutico conocido que cuenten con evidencia científica de que son estables y se tienen datos históricos de estabilidad que lo soporten.

20. Validación / verificación o transferencia y metodologías de análisis para la evaluación del diluyente / producto terminado (cuando aplique), de acuerdo con las farmacopeas oficiales en Colombia o metodología propia en caso de no ser farmacopéica; indicando claramente los cambios realizados al documento, según corresponda.

21. Informes de validación del proceso o protocolo de validación (esquema) para tres lotes con el nuevo fabricante / envasador. Para adición o cambio de fabricante de productos incluidos en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016, la validación del proceso debe incluir la disolución comparativa con los resultados del biolote con cálculo de f2 según corresponda.

22. Adicionalmente el interesado deberá presentar la siguiente documentación para medicamentos incluidos en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016 y sus actualizaciones:

- Datos sobre pruebas de disolución comparativas en el medio de liberación de rutina, con demostración de la similitud de los perfiles de disolución con los del biolote, realizados en un lote a escala de producción de cada uno de los sitios de fabricación, actual y propuesto; y comparación con los resultados del biolote, con el compromiso de allegar perfiles de disolución en dos lotes más a escala de producción.


23. Allegar artes de material de envase y empaque / Información para prescribir / Inserto / Declaración sucinta (según aplique), de la presentación del producto terminado, ajustados conforme a lo requerido en la presente modificación y acorde a la normatividad vigente, sin modificar los textos previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando lo relacionado con la modificación solicitada.

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

25. Certificado de aprobación de la modificación emitido por parte de una agencia sanitaria de referencia, si cuenta con ello.

9.7. Cambios en Control de Calidad y/o especificaciones.


Descripción del cambio	Recomendaciones	Información documental	Nivel de Riesgo
1. Exclusión de sitios de pruebas de control de calidad para el fabricante del Ingrediente farmacéutico activo,	1	1, 2, 5	Menor

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 33 de 51

Producto Intermedio, Diluyente y/o Producto farmacéutico terminado.			
2. Actualización en las especificaciones de calidad de los excipientes o un componente del sistema de envase que no esté en contacto directo con el producto terminado, conforme a las farmacopeas.	2 a 4	6, 16	Menor
3. Cambios o adición o sustitución del sitio de realización de pruebas de control de calidad para Ingrediente Farmacéutico Activo, Producto Intermedio, Producto Terminado y/o Estudios de Estabilidad.	5	3, 4, 5, 8, 10	Moderado
4. Actualización de especificaciones y/o metodologías analíticas para el Ingrediente Farmacéutico Activo, diluyente y/o producto terminado (pruebas de liberación y estabilidad), conforme a las farmacopeas.	2 a 4, 6 a 10	7 a 11, 13, 16	Moderado
5. Actualización de especificaciones y/o metodologías analíticas para el Ingrediente Farmacéutico Activo, excipientes, diluyente, producto intermedio y/o producto terminado (pruebas de liberación y estabilidad), no Farmacopéicos.	6, 8, 10 a 21	7 a 12, 14 a 16	Mayor

Recomendaciones

1. Debe existir al menos un rol aprobado en el registro sanitario que supla las actividades del o los roles a excluir.
2. Si el cambio obedece a solventes residuales, los criterios de aceptación deben estar dentro de límites de aceptación establecidos en las farmacopeas oficiales en Colombia o Guías ICH, según corresponda.
3. Recuerde mantener actualizada la documentación interna como por ejemplo: procedimientos operativos estándar, en función de la presente modificación.
4. Las especificaciones y metodologías de análisis se deben mantener actualizadas de acuerdo con lo establecido el Artículo 95 del Decreto 2106 de 2019 o la norma que lo sustituya o modifique.
5. Tenga presente que para evidenciar el cumplimiento de BPL puede allegar, certificado de una autoridad regulatoria competente.
6. Si el diluyente tiene registro sanitario en Colombia, deberá realizar la modificación de actualización de especificaciones y/o metodologías analíticas en el expediente del mismo.
7. Para la actualización de especificaciones y/o metodologías farmacopéicas se debe indicar el nombre, edición y número de monografías de la farmacopea oficial empleada. Si la farmacopea relaciona varios métodos, es necesario indicar cual de ello se emplea; así como complementar la

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 34 de 51

información en relación a la preparación de muestras, factores de dilución y cálculos, cuando las farmacopeas no lo especifiquen.

8. Se podrá aceptar técnicas analíticas diferentes a las contenidas en las farmacopeas oficialmente aceptadas en el país, siempre y cuando, el interesado presente la validación respectiva en la que se demuestre la equivalencia al método farmacopéico y sea aprobada por este Instituto. Sin embargo, si apareciera una diferencia, o en el caso de controversia, sólo el resultado obtenido mediante el procedimiento y/o método dado en la farmacopea será concluyente (parágrafo, artículo 95, Decreto 2106 de 2019).

9. Los cambios de especificaciones y metodologías de análisis para el ingrediente farmacéutico activo, producto terminado o diluyente, deben corresponder a la última edición vigente de la monografía de la farmacopea oficial aceptada en el país, que se tome como referencia.

10. Si el cambio obedece a parámetros contemplados en los capítulos o advertencias generales de las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia y/o Guías ICH (por ejemplo, impurezas elementales, solventes residuales, etc), los criterios de aceptación que apliquen deben estar dentro de los límites establecidos en los documentos de referencia previamente citados.

11. Recuerde que para solicitar una modificación al registro sanitario de los medicamentos incluidos en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016 y sus actualizaciones, debe tener el estudio de Bioequivalencia aprobado por la sala especializada de medicamentos- SEM, conforme lo establecido en el literal (ñ) del artículo 22 del Decreto 677 de 1995. En caso de no contar con la aprobación de los estudios de Bioequivalencia debe surtir el trámite de evaluación farmacológica (estudios farmacocinéticos) ante la SEM previo a la solicitud de esta modificación.

12. Para la validación de los métodos (por ejemplo: cuantificación del activo, disolución, impurezas y/o productos de degradación entre otros), estos deben venir totalmente validados de acuerdo a los lineamientos de los capítulos y advertencias generales de las monografías oficialmente aceptadas.


13. Las metodologías analíticas establecidas por el fabricante del medicamento, deberán incluir la descripción detallada de todos los ensayos que se realicen y sus respectivos límites o especificaciones. Las pruebas realizadas deben ser adecuadas para la forma farmacéutica del medicamento y para el o los Ingredientes activos Farmacéuticos.

14. Si el cambio corresponde a las metodologías analíticas, los procedimientos nuevos o modificados deben mantener o mejorar la precisión, exactitud, especificidad, sensibilidad, etc.

15. Esta modificación no procede si el cambio en las especificaciones y/o metodologías se genera para justificar eventos inesperados, problemas recurrentes, problemas relacionados con la estabilidad del producto o desviaciones de las condiciones con las que fue aprobado el registro sanitario.

16. El ajuste en las especificaciones debe mantener el mismo o mejor perfil de impurezas y calidad de la sustancia activa y/o producto terminado.

17. En el caso en que la actualización de los límites de las especificaciones de los excipientes, ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado tengan un impacto en los controles en proceso establecidos; deberá realizar la modificación correspondiente para tal fin.

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 35 de 51

18. El criterio de aceptación y nivel de tolerancia de la especificación a estrechar, debe encontrarse dentro del rango de aceptación aprobado previamente.

19. Cuando el cambio corresponda a una eliminación de un test debe demostrarse que es redundante con otra prueba o ya no es exigida por las farmacopeas oficiales vigentes.

20. Recuerde que el cambio en las especificaciones no debe afectar la funcionalidad en el caso de excipiente, ni tener un impacto negativo en la calidad del producto terminado.

21. Si el cambio solicitado involucra otro cambio no relacionado, debe presentar la modificación establecida para tal fin.

Información documental

1. Declaración del titular o fabricante indicando el sitio a excluir, la justificación y quien será el encargado de llevar a cabo esa actividad en adelante.

2. Certificado de existencia y representación legal del nuevo fabricante / envasador / empacador / acondicionador, según sea el caso. Si el establecimiento se encuentra registrado en Colombia no será necesario adjuntar este documento.

3. Certificado de Buenas Prácticas de Laboratorio y/o certificado de Buenas Prácticas de Manufactura que avalen el proceso de control de calidad en el nuevo establecimiento o sitio de desarrollo de los ensayos fisicoquímicos y/o microbiológicos según corresponda, cuando estos no hubieran sido otorgadas por el Invima.

4. Contrato(s) o documento que demuestre la relación comercial entre el titular y el nuevo establecimiento, en el cual se indique las responsabilidades generales y específicas, objeto, nombre del producto, datos identificadores y ubicación del establecimiento; información que debe coincidir con lo solicitado.


5. Matriz de responsabilidades actualizada que especifique el nombre de los roles, dirección y responsabilidades.

6. Actualización de especificación con certificado de análisis de los excipientes y/o materiales, los mismos deberán allegarse en la documentación interna del sistema de calidad del fabricante.

7. Documentos que demuestren la consistencia de los resultados de análisis con el uso de la nueva especificación y/o metodología analítica, por ejemplo: certificados de análisis o reporte de análisis, con una tabla resumen de los resultados obtenidos.

8. Protocolo de estabilidad post-aprobación actualizado del producto terminado de acuerdo con la modificación que está solicitando y carta de compromiso de la inclusión de lotes comerciales con el cambio solicitado en el programa de estabilidad, si los estudios allegados no se realizaron con lotes comerciales y/o si no cubren la totalidad de la vida útil propuesta.


9. Informe de estudios de estabilidad del producto en uso, reconstituido o diluido de acuerdo con la legislación vigente y guías ICH Q1 (si derivado de la modificación de especificaciones del diluyente y/o producto terminado se impacta la estabilidad en uso).

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 36 de 51

<p>10. Datos de estabilidad natural en al menos 3 lotes industriales o como mínimo tamaño piloto industrial que soporten la vida útil solicitada para el producto con el cambio propuesto. Si no cuenta con estudios de estabilidad natural completos, se acepta la presentación de estudios acelerados y naturales que permitan proyectar la vida útil solicitada, junto con la carta de compromiso de allegar los resultados del estudio de estabilidad natural una vez finalizado. Se pueden presentar estudios de estabilidad natural para al menos 2 lotes como mínimo de escala piloto industrial siempre que se trate de productos con Ingrediente activo Farmacéutico conocido que cuenten con evidencia científica de que son estables y se tienen datos históricos de estabilidad que lo soporten.</p> <p>11. Descripción detallada de las especificaciones y/o metodologías analíticas actualizadas.</p> <p>12. Informe de equivalencia entre la metodología analítica actualmente aprobada y la propuesta.</p> <p>13. Información que demuestra la calificación de la transferencia de tecnología y/o la verificación si es un ensayo farmacopéico.</p> <p>14. Informe de validación / verificación de la o las metodologías analíticas conforme a los lineamientos de los capítulos / avisos / advertencias generales de las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia, según corresponda.</p> <p>15. Adicionalmente el interesado deberá presentar la siguiente documentación para medicamentos incluidos en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016 y sus actualizaciones:</p> <p>Para cambios (adicción, reemplazo o flexibilización) de los criterios de aceptación de un de un parámetro de prueba de las especificaciones del Ingrediente activo Farmacéutico por parte de un fabricante de producto terminado:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cuando se hayan producido cambios en los criterios de tamaño de partícula de un Ingrediente activo Farmacéutico insoluble o cuando el tamaño de partícula es crítico, allegar evidencia de que el cambio no afecta las propiedades de liberación in vitro y la biodisponibilidad del producto farmacéutico terminado. Adicionalmente, se debe proporcionar perfiles de disolución comparativos (en tres medios que cubran el rango fisiológico (pH 1,2 o (0,1 N HCl), 4,5 y 6,8) sin surfactante) para un lote de PFT fabricado con Ingrediente activo Farmacéutico que cumpla con los criterios propuestos; un lote de PFT fabricado con Ingrediente activo Farmacéutico que cumpla con los criterios actualmente aceptados; y datos del biolote. Si el medio de disolución de rutina contiene un tensioactivo, el solicitante deberá allegar consulta a Invima. Para cambios en el polimorfo de un Ingrediente activo Farmacéutico activo insoluble, el solicitante debe comunicarse con Invima antes de emprender cualquier investigación. <p>16. Certificado de aprobación de la modificación emitido por parte de una agencia sanitaria de referencia, si cuenta con ello.</p>
--

9.8. Cambios en estándares.

Descripción del cambio	Recomendaciones	Información documental	Nivel de Riesgo
1. Cambio de un estándar in-house a uno farmacopéico empleados en el análisis del Ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado.	1 a 3	1 a 3, 11	Menor

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 37 de 51


2. Actualización de especificaciones y/o metodologías analíticas aplicadas a los estándares in-house empleados en el análisis del Ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado.	4 a 6	4 a 6, 9, 11	Moderado
3. Establecimiento de nuevos lotes de estándar in-house empleados en el análisis del Ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado.	4, 6, 7	6 a 11	Moderado

Recomendaciones

1. Tener en cuenta que si con el cambio de estándar surge una nueva monografía o cambia la existente, los ajustes en especificaciones y metodologías analíticas del Ingrediente farmacéutico activo, excipientes y producto terminado deberán someterse a través de la modificación destinada para tal fin (según aplique).
2. Tener en cuenta que al emplear un método farmacopéico, el estándar a utilizar debe corresponder a un estándar fabricado por la misma farmacopea del método.
3. Recuerde tener disponibles los informes de validación o verificación de los parámetros de las metodologías analíticas que se vean afectados con el cambio del estándar, si aplica.
4. Los informes y/o protocolos allegados deben estar de acuerdo a los lineamientos de los capítulos y advertencias generales de las farmacopeas oficiales en Colombia o Guías ICH, según corresponda.
5. Si la actualización de la especificación o metodología analítica se realiza para alinear un test o procedimiento general establecido por una farmacopea, indique la edición y capítulo de la farmacopea empleada.
6. Recuerde mantener las validaciones o verificaciones de las metodologías actualizadas, de acuerdo al cambio solicitado en el presente trámite.
7. Esta modificación no contempla cambios en especificaciones o técnicas analíticas del estándar In-house; en caso de serlo, deberán someterse a través de la modificación destinada para tal fin (según aplique).

Información documental

1. Ficha técnica del estándar farmacopéico.
2. Certificado analítico del estándar farmacopéico (en el cual se constate información como número de lote, fecha de vencimiento, potencia y condiciones de almacenamiento).
3. Evidencia de adquisición de los estándares de referencia primarios (farmacopéicos) vigentes, objeto de esta modificación.
4. Documento que soporte la justificación del cambio / actualización en la especificación del estándar In house.
5. Descripción de la metodología analítica a emplear (si aplica).

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 38 de 51

6. Información básica del origen, tamaño y fecha de fabricación de los lotes de estándar in-house.
7. Protocolo y reporte de caracterización del estándar in-house, actualizado.
8. Descripción del proceso de manufactura y/o purificación del estándar in-house.
9. Caracterización de los estándares in house, respecto a sus propiedades físicas y químicas, pureza e impurezas, bajo las nuevas especificaciones y/o metodologías propuestas, junto con sus respectivos soportes y certificados de análisis.
10. Estudio de estabilidad del nuevo material de referencia que soporte las condiciones de almacenamiento y vida útil recomendada.
11. Certificado de aprobación de la modificación emitido por parte de una Agencia Sanitaria de Referencia, si cuenta con ello.

9.9. Cambios en sistema envase cierre.

Descripción del cambio	Recomendaciones	Información documental	Nivel de Riesgo
1. Actualización de especificaciones y/o metodologías analíticas para el sistema envase cierre del diluyente y/o producto terminado.	1 a 9	3 a 5, 9, 14, 17	Moderado
2. Adición o cambio de presentaciones comerciales y/o sistema envase / cierre de producto terminado (incluyendo el diluyente) que requieren estudios de estabilidad.	6, 7, 10 a 24	1, 2, 6 a 8, 10 a 17	Mayor

Recomendaciones

1. Un cambio en la especificación y/o método de análisis para el sistema envase cierre que implique o corresponda a cambios en la dimensión o forma, estructura, composición, color y/o proceso de esterilización, deberá realizarse como la modificación: "Adición o cambio de presentaciones comerciales y/o sistema envase/cierre de producto terminado que requieren estudios de estabilidad".
2. Cuando el cambio corresponda a una eliminación de un test debe demostrarse que es redundante con otra prueba o ya no es exigida por las farmacopeas oficiales vigentes.
3. 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.
5. Si el cambio corresponde a la adición de un test, recuerde que este no se debe ser debido a problemas recurrentes en la fabricación o problemas relacionados con la estabilidad.
6. Los informes y protocolos del estudio de estabilidad deberán estar en concordancia con la guía para el desarrollo y presentación de estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química, farmacopeas oficiales y guías internacionales de la OMS e ICH.

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 39 de 51

7. Recuerde que deberá completar los estudios de estabilidad natural hasta tiempo final de vida útil. En caso de falla o incumplimiento de los parámetros establecidos para los estudios en curso, deberá reportar el análisis y medidas tomadas ante el Instituto.

8. En caso de que el cambio de especificación y/o método de análisis no tenga impacto o afecte la estabilidad del producto, no será necesario allegar los estudios de estabilidad; sin embargo, se requiere allegar la respectiva justificación.

9. Esta modificación aplica para cambio en el sistema envase cierre en contacto directo con el producto.

10. 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.

11. Es suficiente que se presente un único diseño de material de envase y empaque por producto, uno para presentación comercial y uno para la muestra médica, en los cuales se incluyan los pantones (consultar normatividad y guía de Etiquetas de Medicamentos vigentes).

12. Las nuevas presentaciones no deben corresponder a promociones u otras estrategias publicitarias.

13. Esta modificación no contempla la adición de presentaciones comerciales por cambio en el diluyente, dicho cambio se debe presentar como una modificación de cambios en los excipientes y composición del producto terminado.


14. El nuevo sistema de envase / cierre o presentación comercial debe ser acorde al régimen de dosificación y la duración del tratamiento aprobado para el producto, no debe impactar la seguridad y uso del medicamento. Si se trata de un producto antimicrobiano la presentación solicitada debe corresponder al tratamiento completo de acuerdo con lo conceptuado por la Comisión Revisora. Si el producto terminado es un medicamento de control especial, la presentación a incluir no puede corresponder a muestra médica.

15. Si en los estudios de estabilidad acelerados se evidencian cambios significativos, la vida útil deberá estar soportada sobre estudios de estabilidad natural completos.

16. La vida útil del producto será otorgada en función de los resultados de los estudios de estabilidad que se presenten, en concordancia con la guía para el desarrollo y presentación de estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química, farmacopeas oficiales, guías internacionales de la OMS e ICH.

17. Si la presentación a ajustar cuenta con un dispositivo médico, consulte la sección “8. Información documental y recomendaciones generales para todas las modificaciones” en la presente guía.

18. La aplicación del cambio en el proceso de fabricación dentro de esta modificación sólo está asociada a la etapa de envasado siempre que exista relación con la nueva presentación. Para otros cambios en el proceso de fabricación o cambio de fabricante se debe presentar la modificación establecida para tal fin.

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 40 de 51

19. La descripción de la presentación a adicionar o cambiar debe detallar el tipo de materiales de envase, empaque y accesorios.

20. Si el cambio de presentación involucra cambio en el tamaño de lote estándar, debe presentar la modificación establecida para tal fin.

21. Si el cambio del sistema envase-cierre impacta el alcance de la certificación de BPM, previo a someter la modificación de envase, el interesado debe contar con la certificación que avale los cambios respectivos.

22. Los cambios de envase que no demuestren una protección equivalente o superior en comparación con el sistema envase-cierre actual, no serán aceptados por el impacto que puedan tener sobre el producto a comercializar.

23. Cuando el registro sanitario incluye más de un fabricante, deberá presentar la documentación técnica que aplique, para cada uno de los fabricantes aprobados.

24. Si el medicamento requiere mantenerse bajo cadena de refrigeración, es importante que el fabricante evalúe el impacto de las excursiones de temperatura. Las excursiones que exceden por más de 24 horas las tolerancias definidas, se deben describir en el informe del estudio, así como la evaluación de los efectos en el producto. (Ver Guía ICH Q1 - Anexo 2 Informe 43 de OMS).

Información documental

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

2. Allegar la información técnico legal que avale los dispositivos médicos en combinación con el medicamento (si aplica) para cada presentación, de acuerdo con la normatividad vigente.

3. Especificaciones o método de análisis actualizados para el sistema de cierre en un formato tabular, comparativo antes y después del cambio propuesto.


4. Plano mecánico e información sobre descripción de la composición del material del sistema envase/cierre.

5. Resultados o certificados de análisis del sistema de envase/cierre del diluyente y/o producto terminado.

6. Para el caso de un nuevo sistema envase / cierre deberá aportar información sobre descripción de la composición del material de envase / cierre, plano mecánico, especificaciones de calidad y certificados de análisis.

7. Justificación y soportes técnicos de la evaluación del impacto del cambio en el proceso y la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado, incluyendo datos de la aptitud del sistema envase cierre (por ejemplo: test de lixiviables y extractables, permeabilidad, efecto de la luz, humedad, etc.) que demuestren una protección equivalente o superior en comparación con el sistema envase-cierre actual.

8. Actualización de especificaciones de calidad (físicoquímicas y microbiológicas), metodología de análisis y si aplica validación de la técnica analítica, si con el cambio estas se vieron afectadas.

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 41 de 51

<p>9. Pruebas de funcionamiento, ensamblaje, controles en las líneas de llenado y/o liberación del producto que puedan verse afectadas, por ejemplo: hermeticidad y envasado.</p> <p>10. Descripción del proceso de fabricación (incluidos parámetros y procesos) de la etapa impactada por la modificación.</p> <p>11. Datos en lotes del producto terminado, correspondientes al estado previo y posterior al cambio, que incluya una tabla comparativa resumen de los resultados correspondientes a los controles en proceso y las pruebas de liberación.</p> <p>12. Protocolo de estabilidad post-aprobación actualizado de acuerdo con la modificación que está solicitando y carta de compromiso de la inclusión de lotes comerciales con el cambio solicitado en el programa de estabilidad, si los estudios allegados no se realizaron con lotes comerciales y/o si no cubren la totalidad de la vida útil propuesta.</p> <p>13. Informe de estudios de estabilidad del producto en uso o reconstituido (realizados al inicio y final de la vida útil del producto sin reconstituir), de acuerdo con la legislación vigente (cuando aplique).</p> <p>14. Datos de estabilidad natural en al menos 3 lotes industriales o como mínimo tamaño piloto industrial que soporten la vida útil solicitada para el producto con el cambio propuesto. Si no cuenta con estudios de estabilidad natural completos, se acepta la presentación de estudios acelerados y naturales que permitan proyectar la vida útil solicitada, junto con la carta de compromiso de allegar los resultados del estudio de estabilidad natural una vez finalizado. Se pueden presentar estudios de estabilidad natural para al menos 2 lotes como mínimo de escala piloto industrial siempre que se trate de productos con Ingrediente activo Farmacéutico conocido que cuenten con evidencia científica de que son estables y se tienen datos históricos de estabilidad que lo soporten.</p> <p>15. Artes de material de envase y empaque / Información para prescribir / Inserto / Declaración sucinta (según aplique), sin modificar la información y diseño previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando el cambio relacionado con la modificación solicitada.</p> <p>16. Solicitud de agotamiento de materiales de envase y empaque o producto terminado, si derivado de la modificación aplica.</p> <p>17. Certificado de aprobación de la modificación emitido por parte de una Agencia Sanitaria de Referencia, si cuenta con ello.</p>
--

9.10. Cambios asociados a la Estabilidad.

Descripción del cambio	Recomendaciones	Información documental	Nivel de Riesgo
10. Cambios en el protocolo de estabilidad post-aprobación del Ingrediente Farmacéutico Activo, Producto intermedio y/o Producto terminado.	1 a 3, 8	1 a 4, 14	Moderado
11. Reducción en la vida útil del Ingrediente Farmacéutico Activo, producto intermedio y/o producto terminado.	4 a 7	5 a 8, 11 a 14	Moderado

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 42 de 51

12. Aumento en la vida útil del Ingrediente Farmacéutico Activo, producto intermedio y/o producto terminado.	4, 5, 8, 9	7 a 10, 12 a 14	Moderado
13. Cambios en las condiciones de almacenamiento del Ingrediente Farmacéutico Activo, Producto intermedio, reconstituido y/o producto terminado.	10	7 a 9, 12 a 14	Moderado

Recomendaciones

1. El protocolo de post-aprobación deben estar en concordancia con la Resolución 3157 de 2018 o la norma que lo modifique o lo sustituya, farmacopeas oficiales y guías internacionales de la OMS e ICH en materia de estabilidad de medicamentos de síntesis química.
2. Los cambios en el protocolo de estabilidad podrían obedecer entres otros a: Cambios en la frecuencia de muestreo, número de muestras empleadas, diseño del estudio, tamaños de lotes a evaluar.
3. Esta modificación no incluye cambio de vida útil o condiciones de almacenamiento por cuanto el protocolo está contemplado en la información documental asociada a esta solicitud.
4. Tener en cuenta que el sistema envase cierre y condiciones de almacenamiento deben ser las mismas que a la fecha se encuentran aprobadas por la autoridad sanitaria.
5. Si requiere hacer cambios adicionales al objeto de esta modificación en la información y/o diseño de los artes de material de envase y empaque/ Información para prescribir / Inserto / Declaración sucinta, debe realizar la modificación correspondiente para tal fin.
6. Informe de estudios de estabilidad del producto reconstituido o estabilidad en uso, realizados en el tiempo final de la nueva vida útil propuesta para el producto terminado (cuando aplique).
7. Esta modificación incluye la reducción de vida útil del producto en uso o reconstituido, por cuanto hace parte de la estabilidad del producto terminado.
8. Para el Ingrediente farmacéutico activo, esta modificación será obligatoria con la entrada en vigencia de la Resolución 3157 de 2018. Sin embargo, se recomienda presentarla a la entidad sanitaria para mantener actualizado el expediente.
9. Esta modificación incluye el aumento de vida útil del producto en uso o reconstituido, por cuanto hace parte de la estabilidad del producto terminado.
10. Tenga en cuenta que los estudios de estabilidad natural allegados deberán corresponder a las condiciones modificadas, cubrir el tiempo de vida útil y sistema envase cierre aprobados para el producto y cumplir con lo establecido en la Resolución 3157 de 2018 o la norma que lo modifique o lo sustituya. En caso de que aplique cambio de la vida útil o envase del producto, debe presentar la modificación correspondiente.

Información documental

1. Carta del fabricante en la que manifieste que los cambios registrados en el protocolo no obedecen a modificaciones de aspectos que requieren evaluación previa (por ejemplo: especificaciones, fabricante, fórmula cuali-cuantitativa, técnicas analíticas, entre otras); en caso de serlo, deberá

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 43 de 51

indicar los números de las resoluciones por las cuales fueron aprobados estos previamente por el INVIMA.

2. Compromiso de culminación aplicando el nuevo protocolo para los lotes de estabilidad en curso y lotes ongoing.

3. Protocolo de estabilidad post- aprobación actualizado.

4. Justificación y soportes técnicos del cambio en el protocolo de estabilidad (por ejemplo: data de estabilidad histórica).

5. Documento que soporte la justificación del cambio en la vida útil del Ingrediente Farmacéutico Activo, intermedios y/o producto terminado. (por ejemplo: data histórica de lotes ongoing, revisión anual, estudios realizados, protocolos utilizados, resultados obtenidos, entre otros).

6. Resultados de análisis dentro del programa de estabilidad de lotes bajo las condiciones previamente aprobadas.

7. Protocolo de estabilidad actualizado y compromiso de estabilidad, con su debida justificación.

8. Informe y resultados de las pruebas de estabilidad de la sustancia activa, productos intermedios y/o producto terminado, en al menos tres lotes a escala industrial, bajo las condiciones establecidas para el producto que soporten la nueva vida útil propuesta.

9. Informe de estudios de estabilidad del producto reconstituido o estabilidad en uso, realizados al final de la vida útil propuesta para el producto terminado (cuando aplique).


10. Datos que demuestren que la extensión de la vida útil del intermedio no tiene un impacto negativo en la calidad del ingrediente farmacéutico activo y/o el producto terminado, si aplica.

11. Análisis de causa-raíz e informe de las acciones correctivas realizadas o propuestas por la disminución de la vida útil sobre el producto terminado, cuando el cambio es derivado de un problema de calidad (por ejemplo: problemas derivados de la fabricación o estabilidad, etc).

12. Artes que deben corresponde a un único diseño actualizados (incluyendo cuando aplique Información para prescribir / Inserto / Declaración sucinta), deben incluir los pantones y estar 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 (cuando aplique).

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

14. 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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 44 de 51

14. REFERENCIAS

1. Decreto 334 de 2022. Disposiciones para la renovación, modificación y suspensión de registros sanitarios de medicamentos de síntesis química, gases medicinales, biológicos y homeopáticos.
2. Decreto 677 de 1995. Reglamentación del Régimen de Registros y Licencias el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos.
3. Resolución 3183 de 1995. Adopción del manual de Buenas Prácticas de manufactura de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Informe 32 de la OMS.
4. Resolución 1124 de 2016. Criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos.
5. Decreto 2510 de 2003. Modifica el artículo 13 del Decreto 677 de 1995.
6. Anexo 3 Directrices en modificaciones de un producto precalificado. Comité de Expertos de la OMS en especificaciones de Preparaciones Farmacéuticas - Cuadragésimo séptimo informe.
7. Anexo 10 Directrices generales en modificaciones de un producto farmacéutico multifuente. Anexo 10. Comité de Expertos de la OMS en especificaciones de Preparaciones Farmacéuticas - Quincuagésimo informe.
8. Cambios posteriores a la autorización (NOC): cambio de calidad. Ottawa: Health Canadá; 2019.
9. Cambios posteriores a la autorización (NOC): cambios de seguridad y eficacia. Ottawa: Health Canadá; 2019.
10. Directrices para la Industria - Cambios en la aplicación de aprobación o aplicación abreviada de un nuevo medicamento. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – Food and Drug Administration (FDA); 2004.
11. Aplicación de aprobación comercialización FDA a nuevos medicamentos. CFR 21 Parte 314. FDA; 2022.
12. Variaciones de medicamentos prescriptos – excluyendo variaciones que requieran evaluación clínica o datos de bioequivalencia. Apéndice 1: tipos de variaciones – entidades químicas. Versión 3.1. TGA; 2020.
13. Directriz 2804 de 2013 sobre los detalles de las diversas categorías de modificaciones, sobre la aplicación de los procedimientos establecidos en los capítulos II, II bis, III y IV del Reglamento (CE) no. 1234/2008 de la Comisión de 24 de noviembre de 2008, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano y medicamentos veterinarios; y sobre la documentación que debe presentarse de conformidad con estos procedimientos. Comisión Europea; 2013
14. ICH Harmonised tripartite guideline. Quality Risk Management Q9. 2006.
15. ICH Harmonised tripartite guideline. Stability Q1A - Q1F.
16. ICH Harmonised tripartite guideline. Validation of Analytical procedures: Text and methodology Q2(R1). 2005.
17. ICH Harmonised tripartite guideline. Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances. Q6A. 1999.
18. USP, Farmacopea de los Estados Unidos de América
19. EP, Farmacopea Europea.
20. Guía para el Desarrollo y Presentación de los Estudios de Estabilidad de Medicamentos; Julio 2018. Resolución 3157 de 2018.

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 45 de 51

ANEXO No. 1

CAMBIOS EN LOS MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES QUE NO TIENEN IMPACTO EN LA CALIDAD

Este anexo hace parte integral de la Guía de modificaciones en calidad de medicamentos de síntesis química y gases medicinales, 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 de síntesis química y gases medicinales, 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:

Modificaciones que no tienen impacto en la calidad.

Descripción del cambio	Consideraciones	Documentos de soporte
1. Actualización de lotes de los estándares farmacopéicos empleados en los controles de calidad del Ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado.	---	1 a 4
2. Calificación de nuevos lotes de estándar secundario y/o Working Standard, empleados en el análisis del ingrediente Farmacéutico Activo y/o producto terminado.	1 a 4	2, 5, 6
3. Cambio en especificaciones no críticas para formas farmacéuticas solidas en cuanto a: líneas de marca o división configurada en el producto sin fines de dosificación, relieves de logotipos en las tabletas y marcas de impresión en cápsulas.	5 a 7	7, 8
4. Cambios en la redacción en protocolos, informes de validación, procedimientos analíticos y registros de fabricación de producto terminado, que no modifiquen el proceso de manufactura ni el sentido o fundamento de la técnica analítica.	---	9
5. Cambio o eliminación de un parámetro y/o control en proceso realizado en operaciones de fabricación no críticas del producto intermedio y producto terminado.	8 a 9	9, 10
6. Cambio de proveedor o marca de filtros empleados en la filtración esterilizante de productos estériles.	10 a 11	10 a 15
7. Cambio en las condiciones de almacenamiento y vida útil de los semielaborados (aplica en la modalidad importar, semi-elaborar y vender)	---	16 a 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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 46 de 51

Consideraciones


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

Documentos de soporte

1. Ficha técnica del estándar farmacopéico.
2. Certificado analítico del Estándar farmacopéico (en el cual se constate información como número de lote, fecha de vencimiento, potencia y condiciones de almacenamiento).
3. Evidencia de adquisición de los estándares de referencia primarios (farmacopéicos) vigentes.
4. Bitácora o registro de uso del estándar (trazabilidad), en el cual se relacione el lote empleado y condiciones de Almacenamiento (desecador o nevera) de acuerdo con lo establecido en la ficha técnica del estándar.

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 47 de 51

5. Información básica del origen, tamaño y fecha de fabricación de los lotes del estándar secundario y/o working standard.
6. Informe de Estandarización del estándar secundario y/o working standard con soportes.
7. Control de cambio de la sección de especificaciones del producto terminado en un formato tabular comparativo antes y después del cambio propuesto.
8. Control de cambio de la sección de especificaciones del producto en proceso y controles en proceso en un formato tabular comparativo antes y después del cambio propuesto.
9. Control de cambios de la modificación realizada.
10. Justificación técnica que sustente el cambio.
11. Informe de análisis de gestión del riesgo que evalué el impacto del cambio sobre la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado.
12. Especificaciones del nuevo filtro en un formato tabular comparativo del filtro anterior y el nuevo propuesto.
13. Evaluación o certificación del nuevo proveedor del filtro.
14. Validación de la filtración esterilizante (que contemple pruebas como reto microbiológico, prueba de integridad análisis de extractables y lixiviables).
15. Registro de uso y resultado de las pruebas rutinarias de control: prueba de integridad y esterilidad.
16. Lotes de estudios de estabilidad que soporten el cambio de la vida útil del semielaborado.
17. Lotes de estudios de estabilidad ongoing del producto terminado provenientes del semielaborado con el cambio en la vida útil.

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 48 de 51

ANEXO No. 2


CAMBIOS EN LOS MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES EN LOS CUALES LA MODIFICACIÓN NO PROCEDE Y SE DEBE SOLICITAR UN REGISTRO SANITARIO NUEVO

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

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

1. Cambios del Ingrediente activo Farmacéutico como por ejemplo: cambio de una sal, un éster, un complejo, un isómero diferente, una mezcla diferente de isómeros, una mezcla por un isómero aislado, etc.
2. Cambios en la concentración, la forma farmacéutica y la vía de administración.
3. Cambiar de un producto de liberación inmediata a una forma de dosificación de liberación prolongada o retardada o viceversa.
4. Cambio del Ingrediente Farmacéutico Activo a uno diferente.
5. Cambio, inclusión o eliminación de uno o más Ingredientes Farmacéuticos Activos en un producto multicomponente.
6. Reclasificación de categoría sanitaria (por ejemplo: de medicamento de síntesis a medicamento biológico, de dispositivo a medicamento, de medicamento a fitoterapéutico, etc.)

Los documentos requeridos para solicitud de registro sanitario nuevo deberán obedecer la normatividad vigente según el tipo de producto.

	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 SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES			
	Código: ASS-RSA-INXXX	Versión: 00	Fecha de Emisión: XXXXX	Página 49 de 51

ANEXO No. 3

ESQUEMAS MACRO DE LAS MODIFICACIONES A LOS REGISTROS SANITARIOS CON IMPACTO EN LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES

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

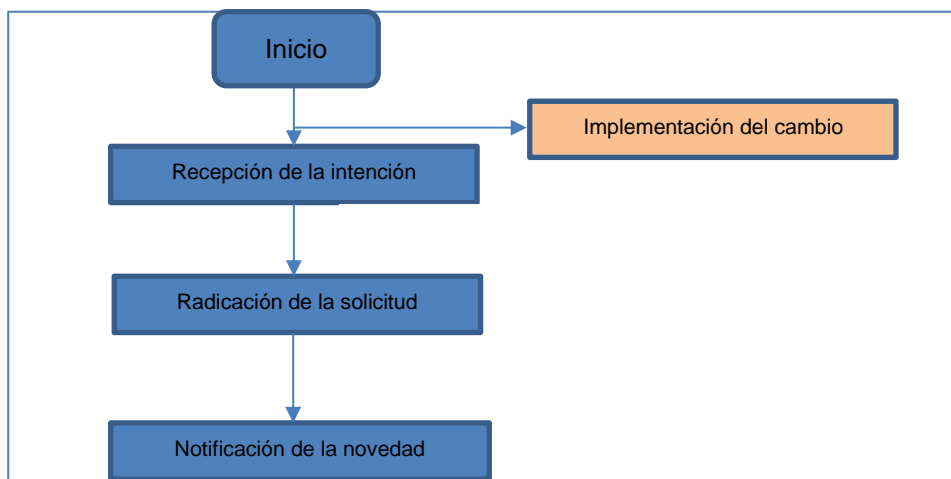
Los trámites de modificaciones tienen procedimientos administrativos acordes a sus niveles de riesgo para la revisión de los documentos y expedición de la decisión por parte de la autoridad sanitaria. El éxito del trámite está supeditado al cumplimiento de todos los requerimientos.

Los trámites tienen tiempos contemplados para el desarrollo de las actividades por parte de los diferentes actores involucrados; esto incluye los tiempos de espera para dar respuesta a requerimientos cuando aplique. Sin embargo, la duración puede llegar a ser mayor a la esperada cuando es necesario elevar consultas especializadas a otras dependencias y organismos, como, por ejemplo: las Salas Especializadas de la Comisión Revisora.

Cada nivel de riesgo tiene rutinas independientes, que se muestran en los siguientes esquemas:

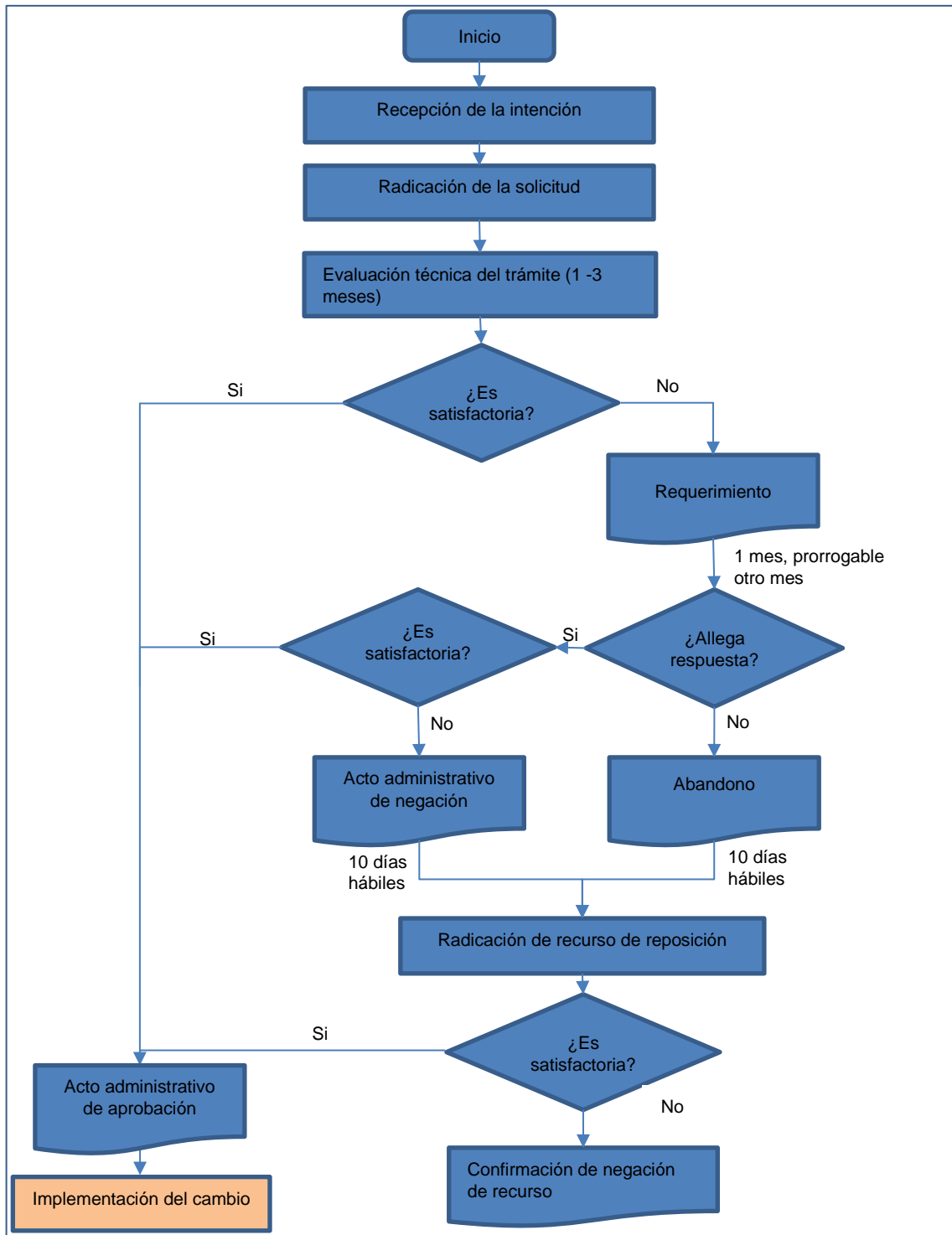
ESQUEMA PARA MODIFICACIONES DE RIESGO MENOR

Son aquellas que tienen bajas repercusiones en la calidad del medicamento. Por lo cual, pueden ser implementadas sin una autorización previas, sin embargo, se hace necesario la notificación del cambio.



ESQUEMA PARA MODIFICACIONES DE RIESGO MODERADO

Son aquellas que podrían tener repercusiones significativas en la calidad del PFT 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.



ESQUEMA PARA MODIFICACIONES DE RIESGO MAYOR

Son aquellas que tienen repercusiones significativas en la calidad del medicamento y por ende sobre la seguridad y eficacia del PFT. Los documentos referidos deben ser presentados y el tipo de modificación debe ser evaluado y aprobado, previo a la implementación del cambio.

