

1. OBJETIVO

Proporcionar los lineamientos sobre la información que deben presentar los interesados para la solicitud de registro sanitario nuevo con evaluación farmacológica de medicamentos biológicos, biotecnológicos, vacunas, antivenenos y radiofármacos, incluyendo cuando aplique al tipo de producto, la solicitud de registro sanitario nuevo sin evaluación farmacológica, dentro de los Módulos del Documento Técnico Común o CTD por sus siglas en inglés (Common Technical Document).

2. ALCANCE

El presente instructivo es aplicable para la presentación de documentos en los trámites de solicitud de registro sanitario nuevo de medicamentos biológicos, biotecnológicos, vacunas, antivenenos y radiofármacos con evaluación farmacológica, incluyendo cuando aplique al tipo de producto, la solicitud de registro sanitario nuevo sin evaluación farmacológica.

3. DESARROLLO DEL DOCUMENTO

En esta sección se listan los documentos e información general que se requieren para la solicitud de registro sanitario nuevo de medicamentos biológicos, biotecnológicos, vacunas, antivenenos y radiofármacos con evaluación farmacológica, incluyendo cuando aplique al tipo de producto, la solicitud de registro sanitario nuevo sin evaluación farmacológica.

Los solicitantes no deben modificar la organización general del CTD, el cual está distribuido en 5 módulos, así:

- Módulo 1: Información general y administrativa
- Módulo 2: Resúmenes de calidad, seguridad y eficacia
- Módulo 3: Calidad
- Módulo 4: Informes de los estudios no clínicos / preclínicos
- Módulo 5: Informes de los estudios clínicos

El interesado deberá presentar la documentación en formato PDF que sea legible y permita buscar la información, no en formato de imagen, la cual estará organizada por Módulos siguiendo la estructura y secuencia establecida en el formato [ACOM-FOR185-PRESENTACIÓN DE SOLICITUD DE CONCESIÓN DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS CON FINES DE MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES Y DONACIONES \(ACOM-FOR185\)](#). Este formato debe estar completamente diligenciado de acuerdo con lo establecido en el presente instructivo. No modificar el formato, en caso de que no aplique el diligenciamiento de alguno de los espacios, por favor seleccione la opción "N.A."

Cada módulo debe contener toda la información soporte organizada de acuerdo con el orden de los respectivos numerales

Notas:

- Tenga en cuenta que no se debe adjuntar documentación para aquellos numerales del formato [ACOM-FOR185-PRESENTACIÓN DE SOLICITUD DE CONCESIÓN DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS CON FINES DE MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES Y DONACIONES \(ACOM-FOR185\)](#), que se diligencian en ese documento y no cuentan con la opción de indicar que se allega un documento. Lo anterior considerando que la información requerida ya se encuentra registrada en el formato.
- Cuando según el listado de documentos por tipo de producto no aplique la presentación de alguno de los numerales y haya seleccionado la opción N.A., no debe adjuntar ningún documento referente al numeral.
- Se recuerda a los interesados que toda la documentación que haga parte del radicado de solicitud debe estar incluida en los archivos de cada uno de los módulos. Lo anterior considerando que no se aceptarán enlaces externos a servicios de almacenamiento en la nube o servidores de terceros.

3.1 DESCRIPCIÓN POR MÓDULOS

La información y documentos por módulos se encuentra asociada a los ítems listados en el formato [ACOM-FOR185-PRESENTACIÓN DE SOLICITUD DE CONCESIÓN DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS CON FINES DE MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES Y DONACIONES \(ACOM-FOR185\)](#), el cual está conformado por:

- Una sección de instrucciones.
- El formato específico por tipo de producto, así: para medicamentos biológicos, biotecnológicos, vacunas, antivenenos, probióticos y alérgenos (Formato M1-B) y para radiofármacos (Formato M1-R).
- El formato de Resumen de Características de Producto (RCP).

En todas las solicitudes se debe diligenciar y adjuntar el formato específico del tipo de producto (Formato M1-B o Formato M1-R) y el Resumen de Características de Producto (RCP). No modificar el formato, en caso de que no aplique el diligenciamiento de alguno de los espacios, por favor seleccione la opción "N.A."

Para identificar los documentos a presentar de acuerdo con el producto objeto de su solicitud, el interesado debe consultar el [ANEXO 1. LISTADO DOCUMENTOS A PRESENTAR](#).

En los casos donde, por las características del producto o solicitud, el interesado considere que no le aplica algún requisito de la información definida en el listado de documentos por tipo de producto, deberá sustentar o justificar con soportes técnicos la razón por la cual no lo presenta. Para esto debe seleccionar "No" en la columna "Allega" del formato [ACOM-FOR185-PRESENTACIÓN DE SOLICITUD DE CONCESIÓN DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS CON FINES DE MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES Y DONACIONES \(ACOM-FOR185\)](#), e incluir en el numeral que aplique la respectiva justificación. En caso de que falte información sin justificación, se adelantará el respectivo requerimiento. Es importante tener en cuenta que no se debe modificar la secuencia de numeración establecida para la presentación de los documentos.

La información presentada en cada una de las secciones debe dar cumplimiento a lo establecido en la regulación vigente para el tipo de producto específico, sin embargo, dentro de las secciones podrá encontrar referencia a guías internacionales que puede utilizar en caso de que requiera ampliar la información. Se debe tener en cuenta consultar la versión vigente de dichas guías.

A continuación, se listan las secciones por Módulo a las que puede acceder dando [clic](#), para consultar la información detallada:

[MÓDULO 1](#)
[MÓDULO 2](#)
[MÓDULO 3](#)
[MÓDULO 4](#)
[MÓDULO 5](#)

1. MÓDULO 1. INFORMACIÓN GENERAL Y ADMINISTRATIVA

El Módulo 1 contempla la documentación de lo reportado en el formato específico que aplique al tipo de producto de la solicitud (Formato M1-B o Formato M1-R), además el Resumen de Características de Producto (RCP).

A continuación, se describe la información a presentar en los numerales del Módulo 1:

1.1. Tabla de contenido

En esta sección se debe incluir la tabla de contenido de los numerales que se presentan dentro de la respectiva solicitud de acuerdo con lo establecido en la matriz del producto, por ejemplo, si el trámite solo requiere la presentación de los numerales 1.1 y 1.5, la tabla de contenido no debe hacer referencia a los numerales 1.2, 1.3, 1.4. y subsiguientes al 1.5. Es importante tener en cuenta que no se debe modificar la secuencia de numeración establecida para la presentación de los documentos.

1.2. Datos del responsable del trámite

Diligencie la información solicitada sobre el responsable del trámite.

1.2.1 Poder para gestionar el trámite

En caso de que el trámite se presente por medio de un apoderado debe allegar el poder según lo establecido en los Artículos 24, literal g y 31, numeral 1 del Decreto 677 de 1995 o la norma que lo modifique o sustituya.

Si se trata de un apoderado especial debe contar con la calidad de abogado y allegar el poder debidamente autenticado por el otorgante; caso contrario, si se trata de un apoderado general, es decir que no cuente con la calidad de abogado, el poder debe ser otorgado mediante escritura pública.

El poder, en cualquier caso, debe estar vigente al momento de la radicación del trámite y conferir facultades suficientes para adelantar las actuaciones relacionadas con el trámite correspondiente.

1.3. Información del pago de la tasa asociada al trámite

Diligencie la información solicitada en relación con el pago asociado al trámite. Tener en cuenta la tarifa definida para el trámite a solicitar, según lo establecido en el Manual Tarifario del Invima vigente al momento de la radicación.

Tenga en cuenta que para probióticos y alérgenos, si bien no corresponden a medicamentos de síntesis química, por temas administrativos se deben tramitar bajo las tarifas de medicamentos de síntesis

química. Sin embargo, se aclara la información a presentar debe corresponder a lo establecido en las secciones correspondientes del presente instructivo.

Los radiofármacos se deben tramitar bajo las tarifas de medicamentos de síntesis química.

1.3.1 Soporte del pago de la tasa asociada al trámite

Adjuntar el documento soporte del pago de la tarifa correspondiente a la solicitud. En caso de que el pago de la tarifa se haga directamente en el sistema, seleccionar la opción N.A. en el espacio del formulario.

1.3.2 Autorización del uso de la tasa de un tercero

Adjuntar el documento, si aplica. En caso de que el registro se realice directamente en el sistema, seleccionar la opción N.A. en el espacio del formulario.

1.4. Datos del titular

Diligencie la información solicitada en relación con el titular.

1.5. Tipo de trámite a realizar

Seleccionar de la lista en el formato el trámite objeto de solicitud:

- Registro sanitario nuevo de medicamento incluido en Norma farmacológica*
- Registro sanitario nuevo que requiere evaluación farmacológica
- Registro sanitario nuevo que requiere evaluación farmacológica con protección de datos

* Aplica solo para radiofármacos, alérgenos y probióticos.

Seleccionar en la lista del formato la modalidad del trámite objeto de solicitud, así:

- Fabricar y vender
- Fabricar y exportar
- Importar, semielaborar y vender
- Importar, envasar y vender
- Importar y vender

Tener en cuenta la siguiente información al momento de seleccionar la modalidad:

A. Fabricar y vender: Implica que todas las etapas para la fabricación de un medicamento se realizan a nivel local. También aplica cuando se trate de premezclas del principio activo que cuentan con monografía en las farmacopeas oficiales en Colombia (p.ej. principio activo más: Carbonatos, manitol, inhibidores de la betalactamasa, estabilizantes, etc.), las cuales serán utilizadas en la fabricación de una forma farmacéutica definida por medio de adición de materias primas dentro de otras etapas del proceso de preparación del producto a nivel Colombia.

B. Importar y vender: Implica que todas las etapas para la fabricación de un medicamento se realizan previo a que se importe a Colombia para su comercialización. También aplica cuando el medicamento se importa en su envase primario y a nivel local se realiza el acondicionamiento secundario.

C. Importar, envasar y vender: Implica que se realiza importación de un Producto a Granel con Forma Farmacéutica Definida (PGFFD) como por ejemplo cápsulas, tabletas, líquidos, polvos, etc., en el que dicha forma farmacéutica no sufre ninguna transformación en Colombia y se envasa directamente en su envase primario para entrega del producto terminado.

D. Importar, semielaborar y vender: Implica que para la fabricación del producto terminado se importen, por ejemplo, gránulos o polvos para compresión directa, gránulos, microgránulos o polvos para encapsular, tabletas para ser recubiertas, premezclas, etc., que contengan el principio activo, para ser utilizados en la fabricación de una forma farmacéutica definida por medio de adición de materias primas, dentro de otras etapas del proceso de fabricación del producto a nivel Colombia.

E. Fabricar y exportar: corresponde a medicamentos fabricados en Colombia pero que no se van a comercializar a nivel local.

Nota: Las modalidades mencionadas comprenden por sí mismas la posibilidad de exportar.

1.5.1 Protección de datos no divulgados - Decreto 2085 de 2002

Si el producto cumple con los criterios establecidos en el Decreto 2085 de 2002, el interesado debe presentar los documentos correspondientes a:

- Solicitud expresa de la protección de datos.
- Autorización expresa del uso de la información si esta corresponde a una razón social diferente del titular.
- Justificación del esfuerzo considerable.
- Análisis de similitud estructural.
- Relación de estudios que contienen información no divulgada a proteger a la fecha de solicitud.

La información generada durante el proceso de diseño y desarrollo del medicamento que contiene la nueva entidad química se conoce como información no divulgada, la cual es objeto de protección.

Frente a la información no divulgada es importante precisar los siguientes aspectos:

- a) Debe haber significado un esfuerzo considerable, para quien la entrega a la autoridad sanitaria.
- b) Cuando se haya aprobado la comercialización de una nueva entidad química, la información no divulgada no podrá ser utilizada directa o indirectamente, como apoyo para la aprobación de otra solicitud sobre esa misma entidad química.

Se aclara que no se considera una nueva entidad química los nuevos usos o segundos usos, ni las novedades o cambios sobre los siguientes aspectos: Formas farmacéuticas, indicaciones o segundas indicaciones, nuevas combinaciones de entidades químicas conocidas, formulaciones, formas de dosificación, vías de administración, modificaciones que impliquen cambios en la farmacocinética, condiciones de comercialización y empaque y en general, aquellas que impliquen nuevas presentaciones.

Frente a la similitud estructural es importante precisar los siguientes aspectos:

Se deben adjuntar soportes que demuestren que el principio activo en el producto no es similar estructuralmente a otro(s) principio(s) activos(s). En caso de que sea similar a otro(s) principio(s) activo(s), no debe(n) hacer parte de un producto con registro sanitario en Colombia.

Los soportes contemplan aspectos como: análisis de similitud estructural, similitud basada en propiedades fisicoquímicas y similitud computacional.

La protección de datos a la cual se refiere el Decreto 2085 del 2002, no aplica en los siguientes casos:

- a) Cuando el titular del Registro Sanitario de la nueva entidad química haya autorizado el uso de la información no divulgada como apoyo de otra solicitud posterior a la suya;
- b) Cuando la nueva entidad química cuyo Registro Sanitario se solicita es similar a otra que haya sido autorizada y comercializada en Colombia y haya expirado el período de protección.
- c) Cuando sea necesario para proteger lo público, según lo califique el Ministerio de Salud y Protección Social.
- d) Cuando la nueva entidad química objeto del Registro Sanitario no ha sido comercializada en el país un año después de la expedición de dicho permiso de comercialización.

Nota: el interesado puede apoyarse en los conceptos de la Salas Especializadas de la Comisión Revisora como el del Acta 04 de 2022, numeral 3.7.1.

1.5.2 Medicamentos Vitales No Disponibles

Si la solicitud corresponde a evaluación farmacológica con fines de vitales no disponible, remitirse al INSTRUCTIVO PARA LA SOLICITUD DE EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS CON FINES DE MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES Y DONACIONES.

1.5.3 Donaciones

Si la solicitud corresponde a evaluación farmacológica con fines de donaciones, remitirse al [ACOM-INS138-INSTRUCTIVO PARA LA SOLICITUD DE EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS CON FINES DE MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES Y DONACIONES](#)

1.6 Carta memorial

En este numeral se debe incluir la carta memorial en la que se describan los aspectos referentes a la solicitud.

En caso de tener concepto previo emitido por las Salas Especializadas de la Comisión Revisora diligencie el número de acta, año y numeral.

1.7 Matriz de responsabilidades

De acuerdo con el tipo de producto pueden aplicar diferentes tipos de roles, por lo cual, según corresponda, se debe diligenciar la información de nombre y dirección de cada establecimiento, junto con la referencia general a la o las actividades que realiza el respectivo rol.

Considerando que un rol puede desarrollar una o más actividades, a continuación se citan algunos ejemplos de actividades por tipo de rol:

Tipo de rol	Actividad(es) que realiza
Fabricante del principio activo	Fabricación y análisis de control de calidad
Fabricante del producto terminado	Análisis fisicoquímicos de materiales, materias primas y producto terminado. Dispensación, fabricación y controles en proceso. Acondicionamiento de producto terminado, manejo de las muestras de retención y registros de fabricación. Manejo de quejas, rechazos y retiro de producto del mercado, liberación de producto al mercado,
Importador	Manejo de quejas, rechazos y retiro de producto del mercado.
Acondicionador secundario	Acondicionamiento de producto terminado, manejo de las muestras de retención.
Tercero para análisis de Control de calidad	Análisis microbiológicos.
Tercero para estudios de estabilidad	Estudios de estabilidad de producto terminado

Nota: Se aclara que las actividades citadas son ejemplos y no limitan o establecen el tipo de roles a listar, esto es dependiente de cada producto, por lo que es responsabilidad de cada interesado reportar los roles que apliquen a su producto junto con la información general de las actividades que realiza.

1.8 Certificados de BPM/BPX

El interesado debe diligenciar la información del o los certificados de BPM vigentes al momento de la radicación, que apliquen a cada uno de los roles involucrados en cada una de las etapas para la obtención del producto terminado.

Se recuerda que en el caso de medicamentos biológicos/biotecnológicos, incluyendo probióticos, antivenenos y alérgenos, se debe contar con la documentación que soporte todo el proceso de fabricación desde el material de partida (células, tejidos, fluidos biológicos, etc.), por lo que también se deben incluir los certificados de BPM de los fabricantes involucrados en la fabricación del principio activo y productos intermedios.

Los certificados se deben presentar solo sí el o los establecimientos no han sido visitados por el INVIMA. En caso de que el certificado provenga de otra entidad regulatoria este debe dar cumplimiento a lo establecido en la regulación vigente.

Nota: Es responsabilidad del interesado mantener esta información actualizada dentro del expediente. En este sentido, si el o los certificados de BPM allegados pierden la vigencia entre la radicación y la expedición del acto administrativo final, debe allegar oportunamente el documento vigente sin que sea necesario que medie requerimiento por parte del Invima.

1.9 Documentos legales

- Certificado marcario: El interesado deberá presentar el certificado expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, de acuerdo con lo establecido en la regulación vigente, en el cual conste: que la marca está registrada a nombre del interesado o que éste ha solicitado su registro, el cual se encuentra en trámite. Si la marca aparece aprobada en la página de la SIC no será

necesario allegar el documento. Cuando el titular de la marca con la cual se comercializará el producto sea un tercero, deberá adjuntar la autorización para el uso de la misma al titular del registro sanitario.

- Certificado de existencia y representación legal: El interesado deberá allegar el Certificado de existencia y representación legal de los respectivos roles involucrados, de acuerdo con lo establecido en la regulación vigente. En el caso de encontrarse en el exterior deberá presentar los documentos equivalentes expedidos por la autoridad competente de cada país. Si el establecimiento se encuentra registrado en Colombia no será necesario adjuntar este documento.
- Certificado de Venta libre (CVL) o Certificado de Producto Farmacéutico (CPP): El interesado debe allegar el CVL o CPP emitido por la autoridad sanitaria competente cumpliendo con los requisitos establecidos en la regulación vigente.
- Si el producto se importa en una presentación que contenga dispositivos de aplicación y preparación y/o diluentes de reconstitución, estos deben estar citados en el certificado. En el caso que los dispositivos de aplicación y preparación del producto y/o diluentes de reconstitución se incluyan dentro del acondicionamiento en Colombia, no es obligatorio que se citen en el certificado, sin embargo, se debe adjuntar el registro sanitario según corresponda. **Nota:** La información reportada en el certificado debe corresponder al producto objeto de evaluación, con su respectiva composición, la cual debe coincidir con la descrita para el producto y la o las direcciones de los roles involucrados deben corresponder a los Certificados de BPM.
- Autorización expresa del fabricante y/o titular del producto al titular del Registro Sanitario para importar, comercializar y vender el producto: En caso de que aplique al producto objeto del trámite, el interesado debe presentar la autorización de acuerdo con lo establecido en la regulación vigente.
- Contrato o documento equivalente para cada uno de los roles descritos en la matriz de responsabilidades: Para cada uno de los roles citados en la matriz de responsabilidades, se debe presentar la copia del o los contratos (o documento equivalente) vigentes, debidamente firmados, en donde se contemplen los aspectos descritos en la matriz, se establezca el objeto del contrato o relación comercial y se relacionen el o los productos objeto de la solicitud, de conformidad con la regulación vigente.

1.10 Resumen de Características del Producto (RCP)

El interesado debe diligenciar y adjuntar el formato ubicado en la hoja identificada como "RCP" en el formato [ACOM-FOR185-PRESENTACIÓN DE SOLICITUD DE CONCESIÓN DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS CON FINES DE MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES Y DONACIONES \(ACOM-FOR185\)](#), consignando la información requerida en los espacios habilitados, según corresponda a su solicitud.

Se debe tener en cuenta que el RCP es un documento que será publicado una vez se apruebe el registro sanitario, por lo tanto es responsabilidad del interesado suministrar la propuesta de información a publicar, la cual será revisada y en dado caso, se requerirá su ajuste para que se encuentre en línea con lo aprobado. El RCP que se publica refleja la posición acordada sobre el medicamento, consolidada durante el proceso de evaluación, por lo tanto su contenido no puede modificarse sin la aprobación pertinente.

No corresponde al RCP ofrecer recomendaciones generales sobre el tratamiento de determinadas patologías. En cambio, deben mencionarse los aspectos específicos del tratamiento relacionados con el uso del medicamento o sus efectos. De igual manera, no deben incluirse recomendaciones generales sobre procedimientos de administración, pero sí las indicaciones que sean específicas para el medicamento en cuestión.

A continuación, se suministra información guía para el diligenciamiento del RCP:

A. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO

- Nombre del producto: Diligenciar el nombre del producto de acuerdo con su solicitud, ya sea con nombre de marca o genérico.
- Modalidad de registro: Diligenciar la modalidad que aplica al producto.
- Condición de venta: Seleccione la condición de venta propuesta para el producto: Venta libre, venta con fórmula facultativa.
- Vía de administración: Diligenciar la vía de administración del medicamento.
- Condiciones especiales: En caso de que corresponda, diligenciar la información para Medicamento esencial/medicamento control especial, seleccionando Si o No, según aplique.
- Código ATC: Se debe incluir el código ATC (Código de clasificación Anatómico- terapéutico -químico) que corresponda al uso terapéutico y el o los principios activos que componen el medicamento. La información de códigos ATC se puede encontrar en el enlace: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)/ principio activo y concentración: Diligenciar el nombre del o los IFAs/principios activos que hacen parte del producto objeto de solicitud y su respectiva concentración.
- Línea celular donde se produce (Si aplica): Realizar la descripción que corresponda según el caso.
- Forma farmacéutica: Reporte la forma farmacéutica del producto.
- Composición cualitativa principio activo y excipientes: Especifique el nombre de cada uno de los componentes del producto, incluyendo todos los principios activos y excipientes.

B. DATOS CLINICOS

Se debe diligenciar la información correspondiente a cada ítem de la información farmacológica solicitada.

- Norma farmacológica: Seleccionar si el medicamento se encuentra incluido en norma farmacológica o si se encuentra pendiente la inclusión en la norma farmacológica. Teniendo en cuenta lo siguiente:

- En caso de estar incluido en norma farmacológica diligencie el número de la norma, el número de acta, el numeral y la sala de la Comisión Revisora.
- En caso de no estar incluido en norma, deje el espacio en blanco.

Para los demás datos clínicos cuando se cuente con un concepto previo, se debe indicar el número de acta, el numeral y la sala de la Comisión Revisora; seleccionando la opción "Texto final aprobado" y diligenciado la información aprobada.

En caso de registros nuevos no incluidos en norma que se requiera concepto sobre los datos clínicos, se debe seleccionar en el formato la opción "Texto pendiente por conceptuar/emitir" y redactar el texto propuesto.

Para el caso de solicitudes de registro sanitario nuevo de productos que ya se encuentran en norma farmacológica pero no se cuenta con concepto publicado sobre la información de seguridad o cuando esta información requiera actualización respecto a lo publicado en actas, se debe seleccionar en el formato la opción "Texto pendiente por conceptuar/emitir" y citar el texto de la información farmacológica de seguridad propuesta, conforme a lo establecido por alguna de las agencias sanitarias de los países de referencia definidos en el Parágrafo 2, Artículo 27, del Decreto 677 de 1995. Esto **únicamente aplica para** los aspectos de seguridad Contraindicaciones, Advertencias y precauciones, Embarazo, fertilidad y lactancia, Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, Interacciones, Reacciones adversas y Sobredosis. En este caso, se debe citar al inicio del texto propuesto la información de la agencia sanitaria con la cual se encuentra alineada la información.

- Indicaciones: Las indicaciones deben describirse de manera breve y precisa, identificando claramente la enfermedad o condición a la que se dirige el medicamento y diferenciando si su finalidad es:
 - Tratamiento (ya sea sintomático, curativo o destinado a modificar la evolución o el curso de la enfermedad),
 - Prevención (primaria o secundaria), o
 - Diagnóstico.

Cuando aplique, se debe definir el grupo de pacientes al que va dirigido el producto, sobre todo si hay limitaciones en ciertas poblaciones.

Es necesario especificar las franjas de edad para las que está indicado, indicando los límites de edad; por ejemplo: "X está indicado en adultos >".

Si la utilización del medicamento depende de un genotipo, de la expresión de un gen o de un fenotipo concreto, esto debe indicarse explícitamente.

No se debe aprovechar esta sección para mencionar beneficios potenciales, efectos sobre la mortalidad o consecuencias clínicas del tratamiento; esa información debe presentarse en otros apartados, donde se expliquen de forma equilibrada los posibles beneficios y riesgos, incluyendo la magnitud de dichos efectos.

En las solicitudes de registro sanitario que no incluyan evaluación farmacológica, el texto de las indicaciones debe coincidir de manera explícita con el aprobado para el producto de referencia.

- Contraindicaciones: En esta sección se detallan las circunstancias en las que, por razones de seguridad, el medicamento no debe administrarse. Estas situaciones pueden involucrar un diagnóstico clínico determinado, la presencia de enfermedades concomitantes, características demográficas (como edad o sexo), predisposiciones específicas (por ejemplo, factores metabólicos o inmunológicos, un genotipo concreto) o antecedentes de reacciones adversas frente al medicamento o a su clase terapéutica. Toda esta información debe presentarse con claridad, de forma completa y sin ambigüedades.

Se debe indicar cualquier otro medicamento o clase de medicamentos que no deba utilizarse de forma concomitante o consecutiva, basándose en datos o en sólidos fundamentos.

El embarazo o la lactancia solo se incluirán en esta sección cuando constituyan una verdadera contraindicación; en tal caso, se debe añadir una referencia cruzada y ampliar la información pertinente en el apartado de Embarazo y lactancia.

Asimismo, se debe consignar la hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los excipientes o a residuos del proceso de fabricación, así como cualquier contraindicación que se derive de la presencia de excipientes específicos.

- Advertencias y precauciones: En este apartado se deben presentar, de forma clara y con enfoque clínico, las principales consideraciones de seguridad que puedan influir en la decisión de prescribir el medicamento. Además, se deben incluir las recomendaciones para el seguimiento de los pacientes y las acciones destinadas a prevenir o reducir posibles daños.

El contenido de esta sección varía según las características de cada principio activo y las patologías para las que está indicado; sin embargo, como guía general conviene considerar los siguientes puntos:

- Condiciones de uso bajo precaución. Identificar las circunstancias en las que el medicamento puede administrarse únicamente si se cumplen requisitos especiales. En particular, se deben describir las estrategias de minimización de riesgos definidas en el Plan de Gestión de Riesgos, que garanticen un uso seguro y eficaz. Ejemplos: "Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y repetir el control mensualmente", "Indicar a los pacientes que informen de inmediato cualquier signo de depresión o ideación suicida", "Las mujeres con potencial reproductivo deben utilizar un método anticonceptivo eficaz", entre otros.

- Grupos de pacientes con mayor susceptibilidad. Especificar las poblaciones que presentan un riesgo más alto, o exclusivo, de desarrollar reacciones adversas graves o frecuentes relacionadas con el producto o su clase terapéutica. Pueden citarse, por ejemplo, adultos mayores, niños, pacientes con insuficiencia renal o hepática (precisando si es leve, moderada o grave), personas que serán sometidas a anestesia o pacientes con insuficiencia cardíaca (incluida, de ser pertinente, la clasificación NYHA).
- Reacciones adversas graves. Señalar aquellas que requieran especial atención del personal sanitario, describiendo en qué situaciones pueden presentarse y las acciones necesarias, como la reanimación de emergencia.
- Riesgos asociados al inicio o a la suspensión del tratamiento. Mencionar los posibles efectos ligados a la primera dosis o a la interrupción de la terapia (por ejemplo, fenómenos de rebote o síndrome de abstinencia) e indicar las medidas para su prevención.
- Identificación temprana de pacientes en riesgo. Describir las estrategias para reconocer a los pacientes susceptibles, prevenir la aparición de eventos adversos o detectar precozmente el inicio o el empeoramiento de problemas clínicos. Si existen signos o síntomas de alerta de una reacción grave, deben especificarse.
- Recomendaciones de monitorización. Indicar la necesidad de controles clínicos o de laboratorio, explicando el motivo, la frecuencia y el método de seguimiento recomendados en la práctica. Cuando se aconseje ajustar la dosis u otras pautas posológicas en estas circunstancias, debe añadirse una referencia cruzada a la sección de posología.
- Advertencias sobre excipientes o residuos de fabricación. Señalar cualquier riesgo relacionado con estos componentes.
- Precauciones frente a agentes transmisibles. Incluir las advertencias pertinentes cuando exista riesgo de transmisión de agentes infecciosos.
- Factores genéticos o fenotípicos. Describir los casos en los que un determinado genotipo o fenotipo pueda condicionar la falta de respuesta al tratamiento, un efecto farmacodinámico excesivo o la aparición de reacciones adversas. Estas situaciones pueden deberse, por ejemplo, a alelos de enzimas no funcionales, a vías metabólicas alternativas o a deficiencias en transportadores.
- Riesgos derivados de una vía de administración inadecuada. Informar de los posibles efectos dañinos, como necrosis por extravasación de formulaciones intravenosas o consecuencias neurológicas si se administra por vía intravenosa en lugar de intramuscular, e incluir, cuando sea posible, las recomendaciones para su manejo.
- Referencia a la sección de reacciones adversas. Toda reacción adversa mencionada en este apartado, o asociada a las condiciones descritas, debe también figurar en la sección correspondiente a reacciones adversas.
- Interferencia en pruebas de laboratorio. Señalar, cuando proceda, la posible alteración de resultados de pruebas específicas, como la prueba de Coombs.
- Consideraciones para la población pediátrica.
- Si el medicamento está indicado para uno o varios subgrupos de pacientes pediátricos y se han identificado advertencias o precauciones específicas para ellos, estas deben indicarse expresamente.
- Es fundamental detallar cualquier advertencia relacionada con la seguridad a largo plazo, como efectos en el crecimiento, el desarrollo neuroconductual o la maduración sexual, así como la necesidad de un seguimiento especial (por ejemplo, del crecimiento).
- Cuando se requieran datos de seguridad a largo plazo que aún no estén disponibles, este hecho debe mencionarse.
- También se deben incluir advertencias sobre posibles repercusiones significativas o prolongadas en la vida cotidiana de los niños, como alteraciones del aprendizaje, de la actividad física, del apetito o del patrón de sueño.
- En caso de que se hayan definido medidas específicas de manejo de riesgos para la población pediátrica (por ejemplo, en un Plan de Gestión de Riesgos), dichas acciones deberán describirse en este apartado.

- Embarazo, fertilidad y lactancia: El solicitante debe exponer de forma clara los fundamentos de las recomendaciones relativas al uso del medicamento en mujeres embarazadas, en periodo de lactancia y en aquellas con potencial reproductivo. Esta información resulta esencial para los profesionales de la salud que orientan a las pacientes.

La evaluación global debe integrar toda la evidencia disponible: estudios clínicos y de farmacovigilancia, actividad farmacológica, resultados de investigaciones no clínicas y la experiencia acumulada con fármacos de la misma clase.

A medida que se genere más evidencia en embarazos expuestos, las recomendaciones sobre el uso durante la gestación y la lactancia deberán actualizarse, de modo que la información en humanos prevalezca sobre los datos preclínicos.

En caso de que el medicamento esté contraindicado, esta información debe consignarse en el apartado de contraindicaciones correspondiente.

- Mujeres con potencial de embarazo / Anticoncepción en hombres y mujeres. Cuando sea pertinente, deben indicarse las recomendaciones para el uso en mujeres con capacidad de concebir, incluyendo la necesidad de una prueba de embarazo o de utilizar métodos anticonceptivos.

Si se requiere anticoncepción eficaz para los pacientes o sus parejas durante el tratamiento o en un periodo determinado antes de iniciarlo o tras finalizarlo, se debe explicar en esta sección el fundamento de dicha recomendación.

- Embarazo

La presentación de los datos clínicos y no clínicos debe ir seguida de las recomendaciones de uso.

Datos no clínicos: En este apartado solo se deben resumir las conclusiones de los estudios de toxicidad reproductiva.

Datos clínicos: Debe describirse de forma completa cualquier evento adverso relevante notificado en el embrión, el feto, los recién nacidos o las mujeres embarazadas.

Siempre que sea posible, se debe especificar la frecuencia de estos eventos (por ejemplo, la incidencia de malformaciones congénitas).

Si no se han comunicado efectos adversos durante la gestación, se debe indicar el alcance de la experiencia clínica disponible en humanos.

Recomendaciones:

- Deben proporcionarse indicaciones sobre el uso del medicamento en las distintas etapas de la gestación, justificando cada recomendación.

- Cuando corresponda, se ofrecerán pautas para el manejo de la exposición durante el embarazo, como la necesidad de ecografías fetales u otras medidas de vigilancia clínica o biológica del feto o del recién nacido.

- Lactancia

Si existen datos clínicos en lactantes expuestos, deben incorporarse junto con las conclusiones de estudios de farmacocinética (por ejemplo, concentraciones plasmáticas en el lactante, transferencia del principio activo o de sus metabolitos a la leche materna).

En caso de que se conozcan, deben mencionarse las reacciones adversas observadas en los lactantes alimentados al pecho.

Cuando no haya información en humanos, podrán presentarse las conclusiones de estudios no clínicos acerca de la excreción del principio activo o de sus metabolitos en la leche.

Deben establecerse recomendaciones claras sobre si conviene continuar o interrumpir la lactancia y/o el tratamiento, explicando las razones de dicha indicación.

- Fertilidad

Debe incluirse la información esencial acerca de los posibles efectos del medicamento en la fertilidad masculina y femenina:

Datos clínicos disponibles: Conclusiones relevantes de los estudios de toxicidad no clínica, si se cuenta con ellas.

Orientaciones sobre el uso del fármaco cuando se planifique un embarazo y el tratamiento pueda comprometer la fertilidad.

- Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas: Impacto en la capacidad para conducir y operar maquinaria.

A partir del perfil farmacodinámico y farmacocinético, de los efectos adversos registrados y/o de los estudios específicos realizados en una población objetivo que evalúen el rendimiento en la conducción, la seguridad vial y el uso de maquinaria, deberá precisarse si el medicamento presenta:

- Ausencia o influencia despreciable
- Influencia leve.
- Influencia moderada, o
- Influencia significativa sobre dichas capacidades.

Asimismo, siempre que se disponga de información, se deberán tener en cuenta otros aspectos que puedan incidir en estas habilidades, como la duración del efecto perjudicial, el posible desarrollo de tolerancia o la aparición de reacciones adversas con la administración continuada.

- Posología y Forma de Administración: Cuando el medicamento requiera prescripción médica limitada, esta sección debe iniciar indicando de forma explícita las condiciones de uso.

Si por motivos de seguridad, se aconseja limitar su utilización a un entorno específico, también debe consignarse, por ejemplo: "uso exclusivo en ámbito hospitalario" o "es necesario contar con equipo de reanimación disponible".

Las recomendaciones posológicas deben limitarse y estar en armonía con las indicaciones y grupos etarios incluidos en las indicaciones.

La dosis se describirá con claridad para cada vía o método de administración y para cada indicación, según corresponda.

Cuando proceda, se hará referencia a recomendaciones oficiales, como las relativas a esquemas de vacunación primaria, dosis de refuerzo o pautas de antibióticos.

Las recomendaciones posológicas (p. ej., en mg, mg/kg o mg/m²) deben presentarse por intervalo de administración para cada categoría de pacientes, indicando cuando aplique los rangos de edad, peso o superficie corporal.

La frecuencia de administración debe expresarse en unidades de tiempo (por ejemplo, "una vez al día", "dos veces al día", "cada 6 horas") y, para evitar confusiones, no se deben emplear abreviaturas como OD o BID.

Cuando sea pertinente, este apartado debe incluir:

- La dosis máxima recomendada (por toma, por día y/o total);
- La necesidad de titulación o ajuste progresivo;
- La duración habitual del tratamiento y, en su caso, las limitaciones de tiempo y las recomendaciones para una reducción gradual o para su interrupción;

- Las instrucciones en caso de omisión de una o varias dosis o en situaciones como vómito, especificando las acciones de forma clara y basadas en la frecuencia posológica y los datos farmacocinéticos;
- Las medidas preventivas para reducir la aparición de reacciones adversas (por ejemplo, el uso de antieméticos), con remisión a la sección de advertencias y precauciones;
- La relación con la ingesta de alimentos o bebidas, incluyendo, cuando existan interacciones específicas (por ejemplo, con alcohol, pomelo o leche), una referencia cruzada a la sección de interacciones;
- Las condiciones para repetir ciclos de tratamiento, si procede, con los intervalos que deben respetarse entre cada ciclo;
- Las interacciones que requieran ajuste de dosis, con remisión a las secciones correspondientes;
- La recomendación de no suspender el tratamiento de forma prematura ante reacciones adversas no graves, frecuentes pero transitorias, que puedan manejarse mediante ajuste de dosis.

Poblaciones especiales:

Debe detallarse en subapartados claramente identificados, priorizados según relevancia clínica, la información sobre ajustes posológicos u otras consideraciones específicas para:

- Personas de edad avanzada;
- Pacientes con insuficiencia renal;
- Pacientes con insuficiencia hepática (especificando, si procede, el tipo de hepatopatía o la clasificación empleada);
- Pacientes con un genotipo particular;
- Otros grupos relevantes (por ejemplo, pacientes con comorbilidades o con obesidad).
- Cuando corresponda, incluir la información relativa a ajustes de dosis derivados del seguimiento de síntomas clínicos, signos o resultados de laboratorio (incluyendo concentraciones plasmáticas del fármaco), con referencia a las secciones que amplíen estos aspectos.

Población pediátrica

El subapartado “Población pediátrica” debe figurar siempre, proporcionando información que cubra todos los subgrupos, de acuerdo con las situaciones previamente descritas.

Cuando el medicamento esté indicado en niños, se especificarán las recomendaciones de dosis para cada subgrupo pertinente.

Los límites de edad deberán reflejar la evaluación beneficio-riesgo derivada de la documentación disponible.

Si la dosificación es idéntica en adultos y en población pediátrica, bastará con indicarlo, sin repetir el esquema posológico.

Las dosis (mg, mg/kg o mg/m²) se detallarán por intervalo de administración para cada subgrupo en el que el medicamento esté indicado, pudiendo requerirse pautas diferenciadas según la edad, el peso o la superficie corporal. Ejemplo: “Niños de 2 a 4 años: 1 mg/kg de peso corporal, dos veces al día”.

Cuando proceda, se señalará la conveniencia de adaptar el momento de administración a las rutinas de la vida diaria del niño (por ejemplo, horario escolar o de sueño).

Las recomendaciones de dosis y método de administración pueden presentarse en formato de tabla.

Si el medicamento no cuenta con indicación en alguno o en todos los subgrupos pediátricos, se deberá aclarar que no puede establecerse una posología, utilizando expresiones como: “no se dispone de datos”, “no se recomienda su uso en niños” o “está contraindicado en población pediátrica”, entre otros.

Cuando existan presentaciones o concentraciones más adecuadas para ciertos subgrupos (por ejemplo, solución oral para lactantes), se podrá mencionar en este apartado: “Existen otras formas farmacéuticas o concentraciones que pueden ser más apropiadas para la administración en esta población”.

Método de administración:

Se deben describir las precauciones especiales para la manipulación o administración del medicamento (por ejemplo, en productos citotóxicos) por parte de profesionales sanitarios —incluidas las profesionales embarazadas—, así como por los propios pacientes o sus cuidadores.

Debe indicarse la vía de administración y aportar instrucciones claras y concisas para su correcta utilización.

Cuando existan datos de respaldo, se incluirá información sobre métodos alternativos que faciliten la administración o mejoren la aceptación, de forma explícita. Por ejemplo: triturar o cortar tabletas, pulverizar comprimidos, abrir cápsulas, mezclar el medicamento con alimentos o disolverlo en líquidos, especificando si es posible administrar solo una fracción de la dosis, en especial cuando se administre a través de sondas de alimentación.

Se detallarán las recomendaciones específicas ligadas a la forma farmacéutica, tales como:

- “El comprimido recubierto no debe masticarse por su sabor desagradable”.
- “El comprimido con recubrimiento entérico no debe tritarse, ya que dicho recubrimiento previene la degradación sensible al pH o efectos irritantes a nivel intestinal”.
- “El comprimido recubierto no debe partirse, pues el recubrimiento garantiza una liberación prolongada”.
- En el caso de formulaciones parenterales, debe indicarse la velocidad de inyección o de perfusión.

Cuando se utilicen en población pediátrica —en especial en recién nacidos, donde suele ser necesario restringir el volumen de líquidos— conviene precisar la concentración máxima segura, por ejemplo: “No administrar más de X mg de Y/ml de solución”.

- Interacciones: Esta sección debe proporcionar información sobre la posible existencia de interacciones clínicamente relevantes, basadas en las propiedades farmacodinámicas y en los estudios de farmacocinética in vivo del medicamento, con especial énfasis en aquellas interacciones que den lugar a recomendaciones específicas para su uso.

Para cada interacción clínicamente significativa se debe incluir la información siguiente:

Recomendaciones: pueden consistir en:

- contraindicación de uso concomitante,
- uso concomitante no recomendado,
- precauciones, incluidos posibles ajustes de dosis, señalando situaciones específicas en las que estas precauciones sean necesarias.

Manifestaciones clínicas y efectos sobre las concentraciones plasmáticas y el AUC de los compuestos originales o de los metabolitos activos, y/o sobre parámetros de laboratorio.

Mecanismo, si se conoce. Por ejemplo, las interacciones debidas a inhibición o inducción del citocromo P450 deben indicarse en esta sección.

Las interacciones que no hayan sido estudiadas in vivo pero se predigan a partir de estudios in vitro o se deduzcan de otras situaciones o investigaciones, deberán describirse si implican un cambio en el uso del medicamento.

Debe mencionarse la duración de la interacción cuando se interrumpe un medicamento con potencial de interacción clínicamente relevante (p. ej., inhibidores o inductores enzimáticos), ya que podría requerirse un ajuste de la dosis. Asimismo, se debe indicar si se necesita un período de lavado antes de administrar medicamentos de forma consecutiva.

También se debe incluir información sobre otras interacciones de interés, como las que puedan producirse con medicamentos a base de hierbas, alimentos, alcohol, tabaquismo o sustancias con actividad farmacológica no empleadas con fines médicos.

En cuanto a los efectos farmacodinámicos, cuando exista la posibilidad de una potenciación clínicamente relevante o de un efecto aditivo perjudicial, debe señalarse.

Los resultados in vivo que demuestren ausencia de interacción solo se mencionarán si revisten gran importancia para el prescriptor (por ejemplo, en áreas terapéuticas donde se hayan identificado interacciones potencialmente problemáticas, como en el caso de medicamentos antirretrovirales).

Si no se han realizado estudios de interacción, esto debe indicarse de manera explícita.

Si existen grupos de pacientes en los que el impacto de una interacción sea más grave o se prevea de mayor magnitud (p. ej., pacientes con función renal reducida, en caso de que la vía de eliminación paralela sea la excreción renal, pacientes pediátricos, ancianos, etc.), esta información debe incluirse aquí.

Si las interacciones con otros medicamentos dependen de polimorfismos de enzimas metabolizadoras o de determinados genotipos, también debe indicarse.

Población pediátrica

Debe proporcionarse información específica para subgrupos de población pediátrica si el medicamento está indicado para dicho grupo etario. La exposición y las consecuencias clínicas de una interacción farmacocinética pueden diferir entre adultos y niños, o entre niños de distintas edades. Por tanto:

Las recomendaciones terapéuticas identificadas deben especificarse para el uso concomitante en los subgrupos pediátricos (por ejemplo, ajuste de dosis, monitorización adicional de marcadores de eficacia clínica/reacciones adversas, monitorización terapéutica de fármacos).

Si los estudios de interacción se han realizado únicamente en adultos, debe incluirse la frase: "Los estudios de interacción se han realizado únicamente en adultos".

Si se sabe que la magnitud de la interacción en un grupo pediátrico es similar a la observada en adultos, debe indicarse.

Si no se conoce este dato, también debe señalarse.

Lo mismo aplica para las interacciones farmacodinámicas.

En los casos de interacción con alimentos que conlleven una recomendación sobre la administración conjunta con una comida o un alimento específico, debe especificarse si esto es relevante para la población pediátrica (en especial recién nacidos y lactantes), cuyo patrón alimentario es distinto (por ejemplo, dieta exclusivamente láctea en recién nacidos).

Esta sección, debe redactarse de la forma más sencilla posible, de modo que se destaquen las interacciones que impliquen una recomendación práctica para el uso del medicamento. Cuando existan numerosas interacciones de distinta naturaleza, puede ser útil presentarlas en formato de tabla.

- **Reacciones adversas:** En esta sección se incluirán todas las reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos, estudios de seguridad posteriores a la comercialización y notificaciones espontáneas, siempre que, tras una evaluación científica rigurosa, exista una probabilidad razonable de relación causal con el medicamento. Para su determinación podrán considerarse la comparación de incidencias en los ensayos, los resultados de estudios epidemiológicos y/o las evaluaciones de causalidad de reportes individuales. No se incorporarán en el RCP aquellos acontecimientos adversos en los que no se sospeche una relación causal.

El contenido de este apartado deberá basarse en la Información Clínica aportada en la solicitud de autorización de comercialización y sustentarse en la mejor evidencia disponible sobre la totalidad de los eventos adversos observados, así como en los datos pertinentes para la valoración de causalidad, gravedad y frecuencia. La información deberá revisarse de forma periódica y, cuando proceda, actualizarse a fin de garantizar que los profesionales sanitarios dispongan de datos completos y actualizados sobre el perfil de seguridad del medicamento.

La redacción de este apartado deberá ser clara, precisa y específica. No se incluirán afirmaciones relativas a la ausencia de determinadas reacciones adversas ni expresiones generales de buena tolerancia, tales como "bien tolerado" o "las reacciones adversas suelen ser poco frecuentes". Tampoco se incorporarán declaraciones que aludan a la falta de evidencia de una asociación causal.

Para una presentación ordenada y de fácil consulta, se recomienda la siguiente estructura:

- Resumen del perfil de seguridad

Se presentarán las reacciones adversas más graves y/o de mayor frecuencia.

Cuando los datos disponibles lo permitan, conviene indicar el momento de aparición de las reacciones. Por ejemplo, puede resultar relevante advertir sobre efectos no graves que se

manifiestan al inicio del tratamiento y tienden a desaparecer con la continuidad, o sobre aquellos asociados a tratamientos prolongados. La frecuencia de los eventos descritos deberá consignarse con la mayor precisión posible.

- Tabla de reacciones adversas

Se elaborará una tabla única —o, en su defecto, un listado estructurado— que recoja todas las reacciones adversas junto con su categoría de frecuencia. Si el perfil de reacciones difiere significativamente según la indicación terapéutica (por ejemplo, oncológica frente a no oncológica) o la posología, podrán presentarse tablas separadas. La tabla deberá ir precedida de un texto breve que identifique la fuente de los datos de seguridad (ensayos clínicos, estudios posautorización o notificación espontánea). Dentro de cada sistema de órganos, las reacciones se ordenarán en primer lugar de mayor a menor frecuencia y, dentro de cada categoría de frecuencia, de mayor a menor gravedad. Cuando no sea posible estimar la frecuencia con los datos disponibles, se empleará la categoría “Frecuencia no conocida”, acompañada de la leyenda: “no puede estimarse con los datos disponibles”. Se evitarán expresiones como “casos aislados” o “reportes únicos”.

- Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En este apartado se describirá la información necesaria para la prevención, evaluación o manejo de las reacciones adversas en la práctica clínica. Se detallarán las reacciones graves o de aparición frecuente, o aquellas que por su severidad requieran especial atención. Se indicará su frecuencia y, cuando proceda, datos sobre reversibilidad, momento de aparición, intensidad, duración, mecanismo de acción de relevancia clínica, relación con la dosis, tiempo de exposición o factores de riesgo. Podrá añadirse información sobre reacciones relacionadas con la retirada del medicamento, incluyendo la necesidad de reducción progresiva o las recomendaciones para la interrupción del tratamiento. Si existieran diferencias en las reacciones adversas entre las distintas formas farmacéuticas, estas deberán especificarse. En el caso de medicamentos en combinación, se indicará, cuando se conozca, a cuál de los principios activos se atribuye cada reacción. Se informará asimismo sobre reacciones muy poco frecuentes o de aparición tardía que no se hayan observado con el producto, pero que puedan atribuirse a su misma clase terapéutica, química o farmacológica, dejando constancia de que se trata de una atribución de clase. Igualmente, se incluirán las reacciones adversas relacionadas con excipientes o con residuos del proceso de fabricación.

- Población pediátrica

Deberá incluirse un subapartado específico para población pediátrica, salvo que no resulte aplicable. Se describirá la extensión y las características por grupo de edad de la base de datos de seguridad en niños (ensayos clínicos o datos de farmacovigilancia), señalando las incertidumbres derivadas de la experiencia limitada. Si el perfil de seguridad observado en niños y adultos es comparable, podrá indicarse, por ejemplo: “La frecuencia, naturaleza y gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica son similares a las observadas en adultos”. En caso de existir diferencias clínicamente relevantes (en naturaleza, frecuencia, gravedad o reversibilidad) entre adultos y subgrupos pediátricos, se presentará la información por grupos de edad. Cuando se requiera una vigilancia especial, deberá destacarse con referencia a la sección de advertencias y precauciones. Si se identifican diferencias significativas respecto al perfil de seguridad en adultos, podrá incorporarse un resumen específico del perfil pediátrico y, cuando proceda, tablas por grupo etario que incluyan las frecuencias. Si es pertinente, se describirán en un párrafo independiente los síntomas del síndrome de abstinencia neonatal.

- Otras poblaciones especiales

En este apartado se describirán las diferencias clínicamente relevantes (en naturaleza, frecuencia, gravedad, reversibilidad o necesidad de seguimiento) observadas en poblaciones especiales, tales como personas de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal o hepática, con comorbilidades relevantes o con un genotipo específico. Asimismo, se consignarán las reacciones adversas asociadas a variaciones genéticas en el metabolismo del fármaco. Los individuos con deficiencia enzimática específica pueden presentar una frecuencia o gravedad distinta de reacciones adversas; esta circunstancia deberá señalarse y, cuando sea pertinente, relacionarse con los datos procedentes de los ensayos clínicos.

En las siguientes secciones indicar el texto final propuesto, en caso de contar con concepto del ítem sobredosis relacionar el Acta de las Salas que emitió el pronunciamiento;

- Sobredosis: Describir los síntomas y signos agudos tras la administración de dosis superiores a las recomendadas, incluidos casos de ingesta accidental, errores de administración y tentativas de suicidio, así como las posibles secuelas según el grado de exposición.

Manejo

Indicar, con base en la evidencia disponible, las medidas de tratamiento recomendadas: monitorización clínica y/o analítica específica, uso de agonistas, antagonistas o antídotos cuando proceda y procedimientos para favorecer la eliminación del principio activo (por ejemplo, diálisis). No deben incluirse posologías de otros medicamentos. Si aplica, detallar medidas relacionadas con factores genéticos.

Poblaciones especiales.

Incorporar la información relevante para grupos con características específicas (p. ej., adultos mayores, insuficiencia renal o hepática, comorbilidades).

Población pediátrica.

Añadir, si corresponde, un subapartado con las consideraciones propias de niños, incluidas las particularidades en la presentación o manejo de la sobredosis y las precauciones especiales requeridas.

C. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

- Propiedades Farmacodinámicas: Describir, si se conoce, el mecanismo de acción y los principales efectos farmacodinámicos relevantes para la indicación.

Resumir los resultados principales de los ensayos clínicos clave, con datos de eficacia y seguridad expresados en cifras absolutas. Señalar las características de la población estudiada y, si se presentan análisis de subgrupos o post hoc, identificarlos como exploratorios. Incluir, cuando proceda, información farmacogenética.

Presentar los datos de farmacodinamia o eficacia pediátricos disponibles, por grupos de edad. Destacar los datos de seguridad relevantes y, en estudios confirmatorios, indicar objetivos, duración, dosis, características de la población y resultados principales.

- Propiedades Farmacocinéticas: Debe describirse el perfil farmacocinético del o de los principios(s) y activo (s) en relación con la dosis, concentración y forma farmacéutica comercializada, indicando parámetros clave (biodisponibilidad, depuración y vida media) como valores medios con su variabilidad.

Especificar si se trata de un profármaco, existencia de metabolitos activos, quiralidad y población en la que se obtuvieron los datos.

Describir la información relacionada con absorción, distribución, biotransformación y eliminación. Así como variaciones según edad, peso, sexo, hábito de fumar, polimorfismo metabólico o insuficiencia renal/hepática, señalando la relevancia clínica.

Resumir la relación entre dosis, concentración y efecto, y la población estudiada.

- Información de seguridad preclínica: Presentar de forma breve los hallazgos relevantes de los estudios no clínicos que contribuyan a definir el perfil de seguridad del medicamento en las indicaciones autorizadas y que no se incluyan en otras secciones del RCP. Si los resultados no aportan información adicional para el prescriptor, no es necesario repetirlos.

Se recomienda describir los resultados mediante declaraciones cualitativas, por ejemplo:

Los datos no clínicos no evidencian riesgos especiales para humanos según estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogenicidad o toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

Los efectos observados en animales solo ocurrieron a exposiciones muy superiores a las humanas, sin relevancia clínica.

Las reacciones adversas no detectadas en humanos, pero observadas en animales a exposiciones similares a las clínicas y potencialmente relevantes deben especificarse.

Cuando existan datos en modelos juveniles o estudios peri/postnatales, incluir un subapartado que analice su relevancia clínica. Si procede, añadir conclusiones sobre la evaluación de riesgo ambiental.

D. DATOS FARMACEUTICOS

- Vida útil: Diligenciar la vida útil propuesta para evaluación, por ejemplo 24 meses.
- Condiciones de almacenamiento: Diligenciar la información de las condiciones de almacenamiento a las cuales se debe mantener el producto durante su vida útil. Por ejemplo, almacenar a temperatura no mayor a 30 °C en su envase y empaque original.
- Vida útil producto en uso (Si aplica): Diligenciar la vida útil en uso propuesta para evaluación, por ejemplo 14 días.
- Condiciones de almacenamiento producto en uso (Si aplica): Diligenciar la información de las condiciones de almacenamiento a las cuales se debe mantener el producto durante su uso. Por ejemplo, una vez reconstituido almacenar entre 2 y 8 °C.
- Precauciones de Conservación y/o uso: En caso de que se requiera, especificar información sobre precauciones que se deban tener para el uso del producto. Por ejemplo, "El producto se debe reconstituir bajo condiciones asépticas", "tableta ranurada sin fines de dosificación"

E. PRESENTACIONES

- Presentaciones comerciales Descripción de las presentaciones solicitadas, indicando de forma detallada la configuración de estas y el material de envase. Por ejemplo, caja por 30 tabletas en 3 blísteres de 10 tabletas cada uno en blíster de Aluminio-PVC-PVDC, color transparente.
- Presentaciones muestras medicas: Descripción de las presentaciones solicitadas como muestra médica, indicando de forma detallada la configuración de estas y el material de envase. Tener en cuenta que si se trata de un producto antimicrobiano o anticonceptivo, la presentación solicitada debe corresponder al tratamiento completo, con miras a evitar por ejemplo fallos terapéuticos, riesgos de resistencia y complicaciones por sobreinfecciones u otros ocasionados por tratamientos incompletos e inadecuados (concentración, duración de tratamiento y frecuencia de administración). Si el producto terminado es un medicamento de control especial, la presentación a incluir no puede corresponder a muestra médica.

F. ROLES

- Diligenciar la información de todos los roles que apliquen al producto de acuerdo con lo descrito en el numeral 1.7. Matriz de responsabilidades.

1.11 Sistema de farmacovigilancia

1.11.1 Descripción de información poscomercialización y de farmacovigilancia

Diligenciar los espacios solicitados indicando en un párrafo resumen si hay información nueva de seguridad, si alguna agencia ha emitido alertas, un resumen del historial comercial y resumen de reportes de experiencia poscomercialización.

Teniendo en cuenta los datos de seguridad, es necesario que se allegue la información acerca del comportamiento de seguridad poscomercialización del producto en los países relacionados. En esta información se pueden relacionar estudios fase VI, resúmenes o análisis de informes de seguridad (PBRER, PSUR, otros).

En la primera columna Parámetro a estudiar, registrar qué parámetro se busca evidenciar en estos estudios (resultados relacionados con la eficacia y/o seguridad del medicamento).

Nota: Para esta sección, la información a presentar corresponde a los Resúmenes con análisis de los informes periódicos de seguridad (PBRER, PSUR). En caso de no contar con la información, adjuntar la justificación respectiva que sustenta la ausencia de la misma.

1.12 Plan de Gestión de Riesgos - PGR

Deberá diligenciar los espacios solicitados y el resumen de la información consignada en el Plan de Gestión de Riesgos allegado (Resumen del Plan de Gestión de Riesgos).

Generalidades del medicamento:

- Grupo fármaco-terapéutico (código ATC): Corresponde a los subniveles 2 y 3 del código ATC.
- Mecanismo de acción: Registrar en un párrafo el mecanismo de acción del principio activo (o de cada principio activo con la descripción del mecanismo de acción en caso de una combinación).
- Fecha y país de la primera autorización en el mundo (si aplica): Registrar la fecha (DD/MM/AAAA) y el país donde recibió la primera autorización de comercialización en todo el mundo.
- Fecha y país del inicio de la comercialización en el mundo (si aplica): Registrar la fecha (DD/MM/AAAA) y el país donde realizó el primer lanzamiento en el mundo.
- Nombres comerciales del producto a los cuáles les aplica este PGR: Indicar para cuántos y cuáles medicamentos se les aplica éste PGR.
- Fecha de corte del PGR: Registrar la fecha (DD/MM/AAAA) de corte hasta la cual se tomaron los datos del actual PGR.
- PGR inicial o actualización: Describir si se trata del primer PGR para el producto, o una actualización del documento presentado a otras agencias. Se debe allegar el documento completo especificando las partes actualizadas.
- Número de la versión del PGR: Registrar el número de la versión o actualización.
- Resumen de PGR para publicar: Registrar el título del resumen con versión si tiene o identificación del documento.

1.12.1 Plan de Farmacovigilancia

Registrar la información solicitada, según cada riesgo identificado o la información faltante. Resumir en un párrafo las actividades de Farmacovigilancia de rutina y las Actividades de Farmacovigilancia adicionales, necesarias para el seguimiento del perfil beneficio/riesgo.

1.12.2 Planes para estudios de eficacia posautorización

Realizar un resumen del (los) estudio(s) de eficacia poscomercialización ya realizados o que se planean realizar, para la indicación aprobada.

1.12.3 Medidas de minimización de riesgos (MMR)

Registrar la información solicitada, según cada riesgo identificado o potencial. Resumir en un párrafo las actividades de minimización de riesgo de rutina, como inclusión de información en el etiquetado, actividades de monitorización entre otros; y las actividades de minimización de riesgo adicionales, como inclusión de cierta población característica en estudios (describir la justificación de estas inclusiones).

Nota: Para esta sección, la información a presentar corresponde al Plan de Gestión de Riesgos (PGR). Tenga en cuenta la Resolución No. 213 de 2022, donde se establece que la presentación del PGR solo aplica para nuevos ingredientes farmacéuticos activos no incluidos en norma farmacológica, que pretendan comercializarse por primera vez en el territorio nacional. No aplica para nuevas concentraciones y/o formas farmacéuticas.

1.13 Tipo/clasificación de producto

De acuerdo con el tipo de producto que vaya a registrar debe diligenciar la hoja que aplique, teniendo en cuenta lo siguiente:

- **Formato M1-B:** Corresponde a los siguientes productos: Biológico (obtenido de fuentes naturales como: Antivenenos, Alérgenos, Derivados de animales, enzimas, hemoderivados, heparinas y relacionados, sueros y toxinas, vacunas ej. Influenza), Biotecnológico (obtenido de procesos de hibridoma, ADN recombinante como: ADN recombinante, eritropoyetinas y análogos, Gonadotropinas y análogos, Insulinas y análogos, Interferones, Somatropinas, Vacunas ej.: COVID-19 mRNA), Biológico/Radiofármaco, Biotecnológico/Radiofármaco
- **Formato M1-R:** Corresponde a Radiofármacos.

1.13.1 Subclasificación del producto (aplica a Biológicos y Biotecnológicos)

El interesado debe seleccionar de la lista la subclasificación que corresponde al producto objeto de solicitud.

1.13.2 Ruta de estudio del trámite (aplica a Biológicos y Biotecnológicos)

El interesado debe seleccionar de la lista la ruta de presentación de información correspondiente al trámite que solicita en concordancia con la regulación vigente, así:

- Expediente completo
- Comparabilidad
- Comparabilidad abreviada

En caso de que la solicitud se presente por las rutas de comparabilidad o comparabilidad abreviada, se debe presentar el ejercicio de comparabilidad en concordancia con la normatividad vigente y las guías internacionales.

Para medicamentos biológicos tales como vacunas y hemoderivados se debe presentar la solicitud de registro sanitario por la ruta de Expediente completo.

Para antivenenos, considerando que la regulación vigente no especifica rutas de radicación, el usuario debe seleccionar la opción Expediente completo.

1.14 Información del producto

1.14.1 Número de solicitud de Identificador Único de Medicamentos – IUM

El IUM es un código único, invariable y de uso público que se le asigna a cada medicamento, de acuerdo con los niveles del estándar de datos.

Se debe presentar la solicitud de IUM o el IUM asignado, para las presentaciones comerciales y muestras médicas solicitadas.

1.15 Información de artes de envase y empaque, insertos, Información Para Prescribir (IPP), instructivos o similares.

En este numeral incluye la presentación de p.ej. cajas plegadizas, etiquetas del producto y solvente, insertos IPP, instructivos de uso, blíster pack, billeteras, etc.

Para el material que presenta diligenciar el número con el que se identifica el documento, por ejemplo, versión, código, fecha, etc., con el fin de asegurar la trazabilidad de los bocetos presentados. En los artes de envase y empaque, insertos, Información Para Prescribir (IPP), instructivos o similares, en línea con lo establecido en la regulación vigente, se debe tener en cuenta la siguiente información:

- De acuerdo con el tipo de producto presentar el boceto de los artes legibles (incluir textos ampliados de ser necesario), con los respectivos pantones, de los componentes del envase y empaque, según corresponda, dando cumplimiento a lo establecido en la regulación vigente.
- En las etiquetas del producto dependiendo su naturaleza deberá incluir los lineamientos de etiquetado establecidos en las monografías de las Farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia, cuando sea el caso.
- Para productos que requieran condiciones o precauciones antes del uso, (p.ej. reconstitución, dilución) se debe incluir en los artes la información correspondiente, por ejemplo, "El producto se debe reconstituir bajo condiciones asépticas en X ml de solución N y almacenar máximo por 24 horas entre 2 a 8 °C", "tableta ranurada sin fines de dosificación", "una vez abierto el envase consumir el producto dentro de X días, posterior a ese tiempo descartar el contenido restante".
- Según corresponda al producto, presentar el boceto del inserto para el paciente, IPP, instructivos de uso, entre otros, que cuenten con la información del producto y trazabilidad (versión, código, fecha, etc.).
- Toda la información reportada en los artes debe estar respaldada por la evidencia provista en el expediente, la cual debe ser científicamente precisa, clara, completa, actualizada, rigurosa, bien fundamentada, objetiva, no inducir a error y debe presentarse en idioma español.
- Se recomienda a los interesados revisar el documento [ACOM-INS121-INSTRUCTIVO PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR \(IPP\) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA. \(ACOM-INS121\).](#)

A continuación, se incluyen algunos aspectos relevantes para productos específicos que deben incluirse en los artes del empaque y envase:

- Alérgenos
 - Nombre del producto alérgénico.
 - El número de unidades, dosis, la potencia o el contenido de proteína o la concentración del extracto (esto depende de cada producto), así como el volumen contenido en el envase, según aplique.
 - La composición cualitativa y cuantitativa del producto, indicando el género y la especie para cada uno de los alérgenos que componen el medicamento.
 - La potencia del producto expresada en el sistema Internacional de Unidades (siempre que sea posible), u otras unidades que resulten aplicables (p.ej. Unidades de actividad biológica).
 - La vía de administración y el uso previsto del producto.
 - La naturaleza y cantidad del adyuvante, preservante antimicrobiano y cualquier otra sustancia agregada que pueda ser susceptible de causar reacciones adversas. Cuando corresponda, deberá indicarse igualmente el nombre y la cantidad de cualquier adsorbente incorporado en la formulación.
 - Se debe declarar si el producto alérgénico es modificado o no.
 - Las condiciones de almacenamiento del producto.
 - Para las preparaciones liofilizadas, cuando aplique, se debe indicar el nombre, la composición y el volumen del líquido reconstituyente que debe añadirse, así como el período de tiempo durante el cual la preparación puede utilizarse después de su reconstitución.
 - Cuando corresponda, se deberá declarar que la preparación es estéril.
 - Asimismo, la etiqueta deberá incluir el nombre del producto alérgénico.
 - Todas lo demás dispuesto y que resulte aplicable, conforme lo establecido en los artículos 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78 y 79 del Decreto 677 de 1995 o la norma que lo modifique o sustituya.
- Probióticos
 - La designación de la cepa, con los nombres del género, especie y cepa.
 - Incluir, como mínimo, un recuento total de todos los ingredientes probióticos formulados a lo largo de la vida útil del producto, en UFC/mL, UFC/g, UFC/unidad o células viables/mL o ufc/porción.
 - El número de unidades, dosis, la potencia o volumen contenido en el envase, según aplique.
 - El nombre de cualquier estabilizante y otros excipientes.
 - Cuando aplique, para preparaciones que requieran ser reconstituidas antes del uso:
 - El nombre, la composición y el volumen del líquido de reconstitución a ser adicionado,
 - Las condiciones de almacenamiento y el periodo de tiempo dentro del cual el producto puede ser utilizado posterior a la reconstitución.

1.16 Otra información administrativa

El interesado puede allegar documentos relacionados con reuniones u orientaciones abordadas con la agencia sanitaria, como actas o correos electrónicos relacionados.

2. MODULO 2 – RESUMENES DE CALIDAD, SEGURIDAD Y EFICACIA

Este módulo permite resumir la información presentada y la información general disponible para el producto, abarcando aspectos que serán incluidos en los módulos de calidad, estudios preclínicos y clínicos. Debe comenzar con una introducción general al producto y uso clínico propuesto. En general, la introducción no debe exceder una página.

Este módulo comprende las siguientes secciones:

- 2.1 Tabla de contenido (índice general de la información contenida en los resúmenes de los módulos 2 a 5)
- 2.2 Introducción
- 2.3 Resumen general de calidad
- 2.4 Resumen global preclínico
- 2.5 Resumen global clínico
- 2.6 Resumen preclínico escrito y tabulado
- 2.7 Resumen clínico

a. 2.3 Resumen general de calidad

Deberá presentarse un resumen global de la información de calidad del producto, relacionado con los aspectos químicos, farmacéuticos y biológicos. Este resumen deberá referirse exclusivamente a la información, datos y justificaciones incluidas en el Módulo 3. La información deberá presentarse de acuerdo con el siguiente orden:

- 2.3.S Principio activo/Ingrediente farmacéutico activo (IFA)
- 2.3.S.1 Información general
- 2.3.S.2 Manufactura
- 2.3.S.3 Caracterización

- 2.3.S.4 Control del principio activo
- 2.3.S.5 Estándares o materiales de referencia
- 2.3.S.6 Sistema envase-cierre
- 2.3.S.7 Estabilidad
- 2.3.P Producto terminado
- 2.3.P.1 Descripción y composición del producto terminado
- 2.3.P.2 Desarrollo Farmacéutico
- 2.3.P.3 Manufactura
- 2.3.P.4 Control de excipientes
- 2.3.P.5 Control de producto terminado
- 2.3.P.6 Estándares o materiales de referencia
- 2.3.P.7 Sistema envase-cierre
- 2.3.P.8 Estabilidad
- 2.3.A Apéndices
- 2.3.A.1 Instalaciones y equipos
- 2.3.A.2 Evaluación de seguridad de agentes adventicios
- 2.3.A.3 Excipientes
- 2.3.R Información Regional

Para verificar la información y organización de este apartado puede consultar la sección de resúmenes incluidas en la guía ICH M4Q (R1) (https://database.ich.org/sites/default/files/M4Q_R1_Guideline.pdf)

b. 2.4 Resumen global preclínico y 2.6 Resumen preclínico escrito y tabulado

Presentar los resúmenes escritos y tabulados de datos preclínicos para proporcionar una visión clara y completa de dichos datos. La descripción general debe abordar la interpretación de los datos, la relevancia clínica de los hallazgos, su relación con los aspectos de calidad del producto farmacéutico y los alcances de los resultados preclínicos.

Se espera que el resumen global preclínico presente una evaluación integrada y crítica del producto farmacéutico en cuanto a farmacología, farmacocinética y toxicología, que permita discutir las implicaciones en el uso humano seguro del producto. La información deberá presentarse de acuerdo con el siguiente orden:

- 2.4 Resumen global preclínico
- 2.6 Resumen preclínico escrito y tabulado
- 2.6.1 Introducción
- 2.6.2 Resumen escrito de farmacología
- 2.6.3 Resumen tabulado de farmacología
- 2.6.4 Resumen escrito de farmacocinética
- 2.6.5 Resumen tabulado de farmacocinética
- 2.6.6 Resumen escrito de toxicología
- 2.6.7 Resumen tabulado de toxicología

Para verificar la información y organización de este apartado puede consultar la sección de resúmenes incluidas en la guía ICH M4S (R2) (https://database.ich.org/sites/default/files/M4S_R2_Guideline.pdf)

c. 2.5 Resumen global clínico y 2.7 Resumen clínico

El resumen global clínico debe ofrecer información exhaustiva de los datos clínicos, proporcionando una discusión e interpretación sucinta, resaltando las fortalezas y limitaciones, los resultados de los estudios, analizando los beneficios y riesgos del medicamento en su uso previsto, y explicando cómo los resultados de los estudios respaldan los aspectos clave de la prescripción.

Este resumen global clínico general comprende entre otros: la descripción y explicación del enfoque general del desarrollo clínico de un medicamento, la evaluación de la calidad del diseño y el desempeño de los estudios, junto con la declaración sobre el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), proporcionar una breve descripción de los hallazgos clínicos, incluidas las limitaciones importantes como la falta de un comparador activo relevante, proporcionar una evaluación de los beneficios y riesgos, incluida la interpretación de cómo los hallazgos de eficacia y seguridad apoyan la dosis propuesta y la indicación objetivo; asimismo, abordar problemas particulares de eficacia o seguridad encontrados en el desarrollo e indicar cómo se han evaluado, resuelto y describir los planes para resolver aquellos pendientes, entre otros.

El Resumen clínico por su parte debe contener una sinopsis detallada y objetiva de toda la información de estudios clínicos, metaanálisis u otros análisis de estudios cruzados y datos posteriores a la autorización del producto en otras regiones, para los cuales se incluyen informes completos en el Módulo 5. Se espera, presente comparaciones y análisis de los resultados centrados en observaciones objetivas, de los estudios de biofarmacéuticos y métodos analíticos asociados, farmacología, eficacia y seguridad clínica. La información deberá presentarse de acuerdo con el siguiente orden:

- 2.5 Resumen global clínico
- 2.7 Resumen clínico
- 2.7.1 Resumen de estudios biofarmacéuticos y métodos analíticos asociados
- 2.7.2 Resumen de los estudios de farmacología clínica
- 2.7.3 Resumen de eficacia clínica
- 2.7.4 Resumen de seguridad clínica
- 2.7.5 Literatura de Referencia
- 2.7.6 Sinopsis de estudios individuales

Con el fin de facilitar la comprensión de los documentos que conforman el Módulo 2 del CTD respecto a lo clínico y preclínico, a continuación se presenta una descripción general de su propósito:

Documento	Objetivo
Resumen global clínico (Clinical Overview)	Presentar una evaluación crítica e integrada de la información clínica disponible, sustentando el balance beneficio-riesgo del medicamento.
Resumen clínico (Clinical Summary)	Presentar un resumen estructurado y detallado de la información proveniente de los estudios clínicos.
Resumen global preclínico (Nonclinical Overview)	Presentar una evaluación crítica e integrada de la información no clínica disponible, incluyendo los principales hallazgos farmacológicos y toxicológicos.
Resumen preclínico escrito y tabulado (Nonclinical Written and Tabulated Summaries)	Presentar de forma estructurada y organizada los resultados de los estudios no clínicos para facilitar su revisión.

Notas:

- Los resúmenes globales clínico (Clinical Overview) y preclínico (Nonclinical Overview) corresponden a evaluaciones críticas e integradas de la evidencia clínica y no clínica, respectivamente, y no constituyen un resumen de los informes completos de los estudios. Los informes completos de los estudios no clínicos y clínicos deben presentarse en los Módulos 4 y 5 del CTD, según corresponda.
- De acuerdo con la estructura del CTD, los resúmenes globales y los resúmenes escritos y/o tabulados son documentos complementarios. Por lo tanto, cuando aplique la presentación de un Resumen global clínico o un Resumen global preclínico, este deberá acompañarse del correspondiente Resumen clínico o Resumen preclínico escrito y tabulado, respectivamente.

Para verificar la información y organización de este apartado se debe consultar la sección de resúmenes incluidas en la guía ICH M4E (R2) (https://database.ich.org/sites/default/files/M4E_R2_Guideline.pdf)

Aunque no existe un límite formal para la extensión de los resúmenes preclínicos y clínicos, se recomienda no exceder la extensión del texto de 80 páginas.

3. MODULO 3 – CALIDAD

La información que presente se debe ajustar a lo descrito en cada uno de los numerales, considerando los aspectos que apliquen al respectivo tipo de producto, conservando el orden establecido en cada sección.

A continuación, se listan las secciones por tipo de producto a las que puede acceder dando clic, para consultar la información detallada:

- A. Alérgenos**
- B. Antivenenos**
- C. Biológico y Biotecnológico**
- D. Probióticos**
- E. Radiofármacos**
- F. Vacunas**

Notas:

1. Para fines de esta sección se emplean los términos “principio activo” y “producto terminado” para los medicamentos biológicos y biotecnológicos e “Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)” y “Producto Farmacéutico Terminado (PFT)” para radiofármacos.
2. Por la similitud en la descripción de los requisitos, se unificaron los productos biológicos y biotecnológicos en una sola sección. El interesado debe presentar los requisitos que le correspondan según el listado de documentos para el respectivo tipo de producto.
3. Si bien los Alérgenos, Antivenenos, Probióticos y Vacunas, se pueden clasificar dentro de productos Biológicos y Biotecnológicos, se encuentran separados dentro del instructivo teniendo en cuenta las particularidades a considerar por el tipo de producto.

A. ALÉRGENOS

3.1 Tabla de contenido

Incluir la tabla de contenido con la información presentada para el Módulo 3.

3.2. Desarrollo del módulo

3.2.S. Principio activo

El principio activo puede corresponder a un extracto alérgico, así como una proteína natural o una proteína recombinante purificada; las cuales pueden encontrarse modificadas o no (modificaciones físicas o químicas como los alérgenos o conjugados).

3.2.S.1 Información general

La información de esta sección se debe presentar para cada principio activo o componente alérgico que constituya el producto objeto de evaluación.

3.2.S.1.1 Nomenclatura

Presentar la **nomenclatura** de cada principio activo o extracto alérgico incluido en el producto. Según corresponda, se deberá proporcionar la denominación común, el nombre científico de la fuente biológica (género, especie y, cuando aplique, subespecie o variedad), la denominación empleada en farmacopeas o compendios oficiales, otros nombres reconocidos nacional o internacionalmente y cualquier otra nomenclatura utilizada para identificar el principio activo. Cuando aplique, deberán identificarse los principales alérgenos o componentes alérgicos mediante la nomenclatura internacionalmente reconocida.

Por ejemplo: epitelio de gato (*Felis domesticus*), perro (*Canis familiaris*), ácaros (*Dermatophagoides farinae*), hierba (*Lolium perenne*).

3.2.S.1.2 Estructura

Presentar la fórmula molecular, estructura química, estereoquímica, y la masa molecular relativa, cuando aplique.

Para principios activos correspondientes a extractos alérgicos o mezclas biológicas complejas, presentar una descripción de su composición y características estructurales relevantes, incluyendo los principales alérgenos o componentes alérgicos identificados y cualquier otra información disponible que contribuya a su caracterización.

3.2.S.1.3 Propiedades generales

Presentar la información sobre las propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas relevantes del principio activo o extracto alérgico. Cuando aplique, se debe incluir información sobre el tamaño de partícula, contenido proteico, perfil de componentes alérgicos, alérgenos identificados, características fisicoquímicas relevantes y cualquier otra propiedad que contribuya a la caracterización del principio activo.

3.2.S.2 Manufactura del principio activo

3.2.S.2.1 Información del o los fabricantes

Presentar el nombre, dirección y responsabilidades de cada fabricante.

3.2.S.2.2 Descripción del proceso de manufactura y controles del proceso

Presentar la descripción detallada del proceso de manufactura del principio activo o extracto alergénico, incluyendo un diagrama de flujo y una descripción narrativa de las etapas de producción, materiales de partida, operaciones unitarias, intermediarios, controles en proceso, parámetros operacionales, pasos críticos, criterios de aceptación aplicables, reprocesamiento, definición de lote, escala de fabricación y controles destinados a asegurar la consistencia de la producción.

Adicional se debe tener en cuenta lo siguiente:

- Definición de Lote y Escala: presentar una explicación del sistema numérico y tamaño o escala del lote del principio activo y, cuando aplique, la información sobre agrupamiento de cosechas, intermediarios, graneles o stocks concentrados.
- Proceso de manufactura para principios activos provenientes de tecnología recombinante: Cuando el principio activo corresponda a un alérgeno recombinante, se deberá describir el sistema de expresión utilizado, por ejemplo, bacterias, levaduras, células de insecto, plantas o células de mamífero, sin limitarse a estos. Se deberá presentar un diagrama de flujo del proceso desde el banco celular de trabajo o material biológico inicial, según corresponda, hasta la obtención del principio activo, incluyendo cultivo o propagación, cosecha, recuperación, purificación, reacciones de modificación, llenado o acondicionamiento del granel, almacenamiento y transporte. Para cada etapa se deberán describir los parámetros operacionales relevantes, controles en proceso, intermediarios, equipos principales, condiciones de transferencia, tiempos de espera y criterios de aceptación aplicables.

Cuando aplique según la naturaleza del sistema de expresión, los materiales de origen biológico y la evaluación de riesgo, se deberá presentar la estrategia de control de agentes adventicios, incluyendo estudios de remoción o inactivación viral cuando sean pertinentes. Asimismo, se deberán controlar impurezas derivadas del hospedero o del proceso, ácidos nucleicos residuales, proteínas del hospedero, endotoxinas cuando aplique, residuos de reactivos y otros contaminantes o componentes no deseados que puedan afectar la calidad, seguridad o consistencia del principio activo.

Cuando se empleen métodos cromatográficos, membranas, resinas u otros materiales de purificación, se deberá presentar información sobre sus condiciones de uso, reutilización, limpieza, regeneración, vida útil y controles para prevenir contaminación, arrastre o pérdida de desempeño. Cuando estos materiales puedan generar residuos en el principio activo, se deberá demostrar que dichos residuos se encuentran controlados mediante métodos analíticos adecuados y dentro de límites justificados.

- Extractos alergénicos de origen natural: Cuando el principio activo corresponda a un extracto alergénico, granel concentrado, stock concentrado u otra solución intermedia definida por el fabricante, se deberá describir el proceso de obtención a partir del material fuente alergénico. La descripción deberá incluir, según corresponda, preparación del material fuente, extracción, clarificación, filtración, concentración, estandarización, mezcla, filtración esterilizante, llenado del granel, etiquetado, almacenamiento y transporte.

Se deberá proveer un diagrama de flujo del proceso de manufactura acompañado de una descripción narrativa, en la que se incluyan las etapas de producción, equipos, materiales utilizados, controles en proceso, parámetros operacionales, tiempos de mantenimiento, límites de tiempo y temperatura, intermediarios y criterios de aceptación aplicables.

Cuando el proceso incluya graneles, stocks concentrados, concentrados de reserva o soluciones intermedias utilizadas para la fabricación de uno o más lotes de producto terminado, se deberá definir su naturaleza, uso previsto, trazabilidad, criterios de aceptación, condiciones de almacenamiento y período de uso.

Los métodos de procesamiento y purificación del material fuente deberán preservar, en la medida aplicable, las propiedades biológicas e inmunológicas de los componentes alergénicos relevantes, y minimizar componentes irritantes, contaminantes, impurezas o materiales no deseados que puedan afectar la seguridad, calidad o consistencia del producto.

La información detallada sobre control de materiales, controles de pasos críticos e intermediarios, validación o evaluación del proceso, sistema envase/cierre y estabilidad deberá presentarse o referenciarse en las secciones correspondientes del dossier CTD.

3.2.S.2.3 Control de materiales

Presentar la información de calidad y controles de cada material usado en el proceso de manufactura (por ejemplo, materiales de partida de origen natural desde extractos de alérgenos de origen biológico y sustratos celulares para la producción de proteínas recombinantes), se incluyen (materias primas como solventes y diluentes para extracción, medios de cultivo de ácaros u hongos y medios y reactivos para la producción de proteínas recombinantes). Para materiales de origen biológico se debe incluir información sobre la seguridad viral y cumplimiento con los requerimientos TSE, que aseguren que no existe riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas. Además, según corresponda, se debe presentar lo siguiente:

- Información para el material de partida proveniente de fuentes como ácaros, hongos, plantas o mamíferos: Si la fuente de obtención corresponde a ácaros, hongos, plantas o mamíferos, se indicará el nombre científico del material con género y especie.
- Fabricante proveedor del material alergénico de partida: En aquellos casos en los que el fabricante del producto alergénico adquiera el material alergénico de partida de un proveedor externo, éste debe igualmente cumplir con los lineamientos de Buenas Prácticas de Manufactura y Control. El proveedor externo deberá señalar las especificaciones de calidad del material de partida.

Así mismo se debe establecer la razón social y domicilio del proveedor, especificaciones y métodos de control llevados a cabo, ensayos y frecuencia de ensayos, todos éstos con la debida documentación de soporte. Cada nuevo lote de material alergénico de partida vendrá provisto de las especificaciones y métodos de control relativos a su pureza e identidad.

El certificado del proveedor deberá definir la fuente del material alergénico de partida, los métodos de recolección, extracción, etc., la identidad, pureza, composición y cantidad de componentes alergénicos. Cuando el proceso de manufactura inicie a partir de un extracto crudo o a partir de un producto intermedio, semielaborado o a granel, se aceptarán las especificaciones de identidad y calidad suministradas en el certificado del proveedor certificado de los mismos con los correspondientes controles realizados por el fabricante del producto terminado.

c. Especificaciones generales para los diferentes materiales alergénicos de partida: Los materiales alergénicos de partida que contiene el principio activo responsable de la respuesta alérgica provienen de fuentes de origen animal, vegetal y hongos, entre otros. En general, dichos materiales deben cumplir con los siguientes requisitos:

- Indicaciones completas de los métodos de recolección, pretratamiento, purificación y almacenamiento. Se debe minimizar la contaminación con otros materiales extraños. Sólo se permitirá la presencia de un 1% de material extraño, salvo especificaciones especiales.
- Identificación y caracterización del material, indicando descripción macroscópica y microscópica cuando corresponda.
- Especificaciones que permitan asegurar la uniformidad en la composición cualitativa del material.
- Se realizarán ensayos de potencia sobre el material alergénico de partida, utilizando procedimientos analíticos validados tales como Test de Radioalergoabsorbancia – RAST de IgE, ELISA, Isoelectroenfoque - IEF, Electroforesis SDS-PAGE, Inmunoblotting de IgE, Radio Inmunolectroforesis Cruzada – CRIE, Microscopía, Espectroscopía, Cromatografía, Titulación, Colorimetría, etc.
- Metodología utilizada para la verificación, identificación, grado de pureza y la composición antigénica.
- Las especificaciones de calidad y métodos de control aplicables a materias primas en general (excipientes).
- Información de las condiciones de conservación de material de partida y productos intermedios.
- Cada lote de material alergénico de partida debe ser ensayado previo a su uso.

d. Especificaciones según el origen del material alergénico de partida:

- Alérgenos de origen animal:
 - La recolección del material que deberá ser supervisada por personal especializado en veterinaria y se realizará de forma tal de que no se produzca injuria en la piel del animal, mediante métodos de succión, cepillado o peinado.
 - Cuando el material provenga de animales muertos, se deberá recolectar el mismo en el menor tiempo posible y se establecerán las condiciones de conservación que aseguren que el proceso de descomposición no afecta el epitelio o la estructura de interés.
 - La especie y género a partir del cual se obtiene el material alergénico de partida.
 - La estructura (fanera) o fluido a partir del cual se obtuvo dicho material: Pelo, uñas, piel, saliva, orina, etc.).
 - El material que solo podrá provenir de animales en buen estado de salud, libre de patologías e infecciones presentes en el momento de la recolección. Por tanto, deberá disponerse de una certificación que acredite el estado de salud del animal.
 - Debe siempre evitarse el uso de material de partida ante cualquier sospecha de zoonosis o infección del animal (Ej. Ántrax, tétano, anemia equina, gangrena, encefalomiелitis, encefalopatía espongiforme bovina - BSE, etc.) y la misma deberá comunicarse ante la Autoridad Sanitaria.
 - Si bien los animales empleados deben recibir tratamiento e inmunizaciones para mantener su buen estado de salud, no se empleará material de partida de animales que hayan sido tratados con antibióticos, antiparasitarios u otros medicamentos hasta que no haya transcurrido el tiempo necesario para que dicho producto y sus metabolitos se hayan eliminado totalmente de su organismo, lo cual debe aparecer reportado en el certificado.
- Ácaros e insectos:
 - Los cultivos de ácaros estarán supervisados por personal calificado y con adecuada experiencia en entomología.
 - Se deberá indicar la especie del ácaro, la morfología y otros parámetros (por ejemplo, propiedades genéticas y bioquímicas), para la identificación de los animales.
 - Los métodos de cultivo y la composición del medio de cultivo deben estar descritos y documentados. La composición del material que será posteriormente procesado deberá estar definida (solo ácaros o el cultivo total de ácaros).
 - En el caso particular de los insectos, los métodos de recolección del veneno de los sacos de veneno deben describirse y asegurar que el material obtenido sea de la calidad apropiada.
 - A fin de prevenir reacciones secundarias del producto terminado, se evitará la utilización de proteínas, productos de origen animal u otros materiales potencialmente alergénicos en los medios de cultivo. En caso de no ser posible, su uso se encontrará debidamente justificado y el método de recolección deberá estar claramente definido.
 - El material proveniente de animales será tratado con el fin de inactivar o eliminar agentes contaminantes o potencialmente infecciosos.
 - Los métodos de eliminación o inactivación deben estar perfectamente definidos, controlados y validados, con el fin de demostrar la ausencia en el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas.
- Alérgenos de origen vegetal. Pólenes: Los requerimientos para este tipo de material deberán incluir:
 - La recolección será supervisada por personal con experiencia en botánica.
 - Se debe indicar la ubicación geográfica y las características del campo. En caso de utilizar plantas transgénicas, su uso deberá ser justificado.
 - Se debe establecer el método de recolección de los pólenes.
 - Se deben incluir los métodos y los criterios de aceptación para la identificación y determinación del contenido de impurezas como material vegetal extraño: Pólenes, esporas, material vegetal perteneciente a otras especies y contaminación no relacionada.
 - Se debe demostrar que se realiza el monitoreo para el contenido de pesticidas relevantes, metales pesados y solventes.
 - El contenido de pólenes de otras especies no deberá superar el 1% para pólenes mixtos y 0.5% para un mismo tipo de polen, determinado por examen microscópico.
 - El contenido de esporas no debe exceder el 1% y la contaminación con partículas de origen vegetal que no sean pólenes, no debe exceder el 10% en el recuento microscópico de partículas.
- Alérgenos provenientes de hongos: La elaboración de productos alergénicos a partir de hongos deberá estar supervisada por una persona experta en micología. Se deberá especificar:
 - La cepa o cepas de hongos utilizadas, el método de cultivo, describiendo la composición del medio y condiciones de cultivo.

- La identidad del cultivo, límites y tipo de contaminantes máximos permitidos deberán indicarse dentro de las especificaciones. Dichos límites en las especificaciones estarán establecidos con base en los resultados obtenidos de las pruebas realizadas por el fabricante en al menos tres lotes consecutivos del hongo cuya especie sea representativa del procedimiento.
- Preferiblemente se utilizarán medios de cultivo sintéticos, libre de sustancias potencialmente alergénicas, excepto aquellas estrictamente necesarias y que se encuentren justificadas para el crecimiento de los microorganismos.
- Las características morfológicas del material recolectado deben estar perfectamente descritas: Esporas y micelio, sólo espora o solo micelio.
- Toda operación que involucre manipulación o procesamiento de hongos será realizada siguiendo los procedimientos operativos aprobados y supervisados por personal calificado y de adecuada experiencia.
- La documentación debe constatar que el cultivo no promueve el desarrollo de cepas productoras de micotoxinas como aflatoxinas u ocratoxinas. Cuando se requiera, el material alergénico de partida será sometido a pruebas de toxicidad aguda para micotoxinas y de mutagenicidad antes de su procesado. Si tales ensayos resultaran positivos, éstos deberán repetirse en el producto semielaborado.

Notas:

- En los casos que se utilicen excipientes y auxiliares de formulación que no se encuentren en las monografías de las farmacopeas oficiales en el país, se deberán presentar soportes de los ensayos para el control de calidad de estos, incluyéndose los rangos de aceptación dentro del correspondiente certificado de análisis.

- La sección 3.2.S.2.3 Descripción del Sistema de Expresión, deberá presentarse en aquellos casos donde el producto alérgeno proviene de un proceso de manufactura ADN recombinante.

e. Para alérgenos fabricados mediante el uso de tecnología ADN recombinante:

- Descripción del Sistema de Expresión (3.2.S.2.3): Para productos alérgenos obtenidos por vía de ADN recombinante, se debe presentar la descripción del sistema de expresión usado para la producción del proteína recombinante (descripción de mutaciones inducidas, descripción de modificaciones postraduccionales llevadas a cabo por el sistema de expresión, análisis de seguridad viral, priones y micoplasma, morfología, etc.), condiciones de crecimiento y controles (densidad inicial de células, temperatura, pH, suministro de nutrientes y tiempo de cultivo así como la medición del viabilidad celular). Por otra parte, deberá incluir los certificados de calidad para los bancos celulares (MCB y WCB).

La calidad de los lotes individuales de alérgenos obtenidos por tecnología recombinante de ADN no debe variar de acuerdo con las propiedades y calidad de los materiales de partida individuales y dependerá del sistema celular utilizado, del proceso de fermentación y purificación. Por lo tanto, se deberá realizar una caracterización detallada de la línea celular utilizada en el proceso de manufactura.

- Descripción del Vector y Estrategia de Expresión del Proteína Recombinante (ICH Q5B Q5D): Para productos biotecnológicos, Para productos alérgenos biotecnológicos, se debe enviar una descripción detallada del construcción del vector de expresión, la estrategia de expresión del proteína recombinante y la descripción de los elementos genéticos que componen al vector, dentro de los cuales se encuentran los siguientes: (a) origen de replicación; (b) promotores; (c) terminadores; (d) potenciadores; (e) genes de resistencia a antibióticos; (f) sitios de integración al genoma del huésped; (g) ubicación del transgén; (h) presencia de tags (colas de histidina, proteínas de fusión), entre otros. De igual forma, deberá presentar el análisis de las secuencias genéticas de la proteína recombinante teniendo en cuenta que estos estudios no garantizan la fidelidad de traducción de la proteína u otras características de la proteína como estructura secundaria, terciaria o modificaciones postraduccionales; el objetivo de estos análisis es la detección de posibles mutaciones en la secuencia genética de la proteína recombinante que pudieran afectar la calidad de la proteína.

Se debe presentar detalles del método por el cual el vector es introducido en la célula huésped (por ejemplo, choque térmico, electroporación, lipofectamina, biobalística) y el estado del vector en la célula transformada o transfectada. Deben presentarse en detalle las medidas utilizadas para la promoción y control de la expresión del transgén en la célula huésped, así como el método de selección de las células transformadas y el análisis para medir la presencia del gen exógeno a lo largo del proceso.

También, se debe incluir la secuencia de nucleótidos del gen insertado (secuencia del gen clonado) y otra información relevante relacionada con el control de expresión celular debe ser indicada; las secuencias importantes deben ser delineadas (indicadas). En caso de usar un sistema de expresión de una especie diferente a la del gen de interés (por ejemplo, sistema de expresión bacteriano y un gen de origen humano) es necesario presentar información sobre la optimización de codones de la secuencia codificante. Para ello deberá presentar al menos los siguientes apartados: (i) descripción del procedimiento de optimización, (ii) el racional para la selección de la secuencia optimizada; (iii) la secuencia de nucleótidos optimizada; (iv) la secuencia de aminoácidos generada a partir de la secuencia optimizada y su alineamiento con la secuencia de aminoácidos de la proteína de interés.

- Establecimiento del Banco Celular Maestro y Banco Celular de Trabajo (3.2.S.2.3): En este apartado se debe presentar la fuente, historia y generación del sustrato celular así como el desarrollo del MCB. Además, se debe presentar una descripción del sistema de Banco Celular, los estudios de caracterización y análisis donde se incluyan controles de calidad y estabilidad de las líneas celulares durante la producción y almacenamiento (incluyendo procedimientos para generar el MCB y WCB).

Para el caso de los MCB, el fabricante deberá presentar información relacionada con el origen y la forma de almacenamiento, los resultados de la estabilidad del sistema de expresión (célula huésped y vector). Además, describirán el procedimiento para la generación de nuevos MCB, las pruebas de caracterización y los criterios de aceptación para cada uno de los análisis.

Debe presentar evidencia de que los lotes semilla están libres de agentes infecciosos como bacterias, micoplasmas, mohos, hongos, levaduras, virus, y en ciertos casos debe controlarse la presencia de agentes oncogénicos (causantes de cáncer). Es necesario prestar atención a agentes patógenos que comúnmente infectan organismos de donde se obtienen los cultivos o líneas celulares huésped. Además, se debe implementar pruebas capaces de detectar estos agentes en una variedad de condiciones que puedan estimular su crecimiento, y reportar los resultados de estos análisis. Todos los microorganismos mencionados anteriormente, deben ser inactivados o removidos por procesos de purificación usados en producción, así como los

contaminantes específicos identificados como agentes endógenos en el MCB o como parte del vector.

Los procedimientos y materiales intermediarios usados tanto para el crecimiento celular como para la inducción del producto deben ser descritos en detalle. También, se deben presentar datos correspondientes a las condiciones de fermentación, crecimiento celular y rendimiento del producto, así mismo se debe establecer un criterio de rechazo para los lotes de cultivo. El máximo número de duplicaciones de la población celular y/o los niveles de aprobación durante la producción se deben especificar, sobre todo para métodos de cultivo único o de paso finito (Single Harvest/ Production at Finite Passage).

Las características del sistema célula huésped/vector deben ser monitoreadas al final del ciclo de producción, por ejemplo, para este propósito la información detallada del número de copias del plásmido y el grado de retención del vector de expresión dentro del célula huésped pueden ser de ayuda. La secuencia codificante del producto debe ser determinada al menos una vez después de un cultivo a escala total para cada lote de MCB.

Debe presentar información acerca de las condiciones de almacenamiento de los bancos celulares incluyendo una descripción del agente criogénico usado para el almacenamiento. Adicionalmente, el usuario debe presentar la estrategia que implementará para proteger los bancos de células contra evento catastróficos que podrían afectarlos gravemente, por ejemplo, el almacenamiento de los MCB y WCB en múltiples congeladores, el uso de fuentes de energía de respaldo, sistemas automáticos de llenado de nitrógeno líquido, entre otros.

- Pruebas de Viabilidad (ICH Q5D): En este apartado se debe presentar la descripción de las pruebas de viabilidad realizadas a los cultivos celulares para determinar que tanto la edad celular como el tiempo de almacenamiento no está alterando la calidad del producto.
- Pruebas de Estabilidad del Gen durante el Almacenamiento (ICH Q5D): Para esta sección se debe incluir información referente a la descripción del método analítico realizado para la detección y medición del presencia y estabilidad del gen que codifica para la proteína recombinante durante la producción y almacenamiento.
- Pruebas de Seguridad durante el Almacenamiento (ICH Q5A y ICH Q5D): En este apartado se debe de presentar la descripción y pruebas de seguridad realizadas a las líneas celulares y otras materias primas incluidos los medios de cultivo y otros componentes para la determinación de ausencia de virus infecciosos para los seres humanos.

3.2.S.2.4 Control de pasos críticos y sustancias intermedias

Pasos críticos: Presentar los análisis y criterios de aceptación (con justificación, incluyendo datos experimentales) aplicados en los pasos críticos identificados en la sección 3.2.S.2.2 del proceso de manufactura, con el fin de asegurar que el proceso esté adecuadamente controlado.

Sustancias intermedias: incluir información sobre la calidad y el control de las sustancias intermedias relevantes durante el proceso de manufactura. Además, se debe de presentar datos de estabilidad que soporten las condiciones de almacenamiento.

3.2.S.2.5 Validación y/o evaluación del proceso

Presentar la información sobre la validación del proceso, los estudios de evaluación del desempeño del proceso y, cuando aplique, la validación de los procesos de esterilización, filtración esterilizante o procesamiento aséptico utilizados durante la manufactura del principio activo.

La información presentada deberá demostrar que el proceso de manufactura, incluyendo las actividades de reprocesamiento autorizadas, cuando apliquen, es adecuado para su propósito y capaz de producir consistentemente un principio activo que cumpla con los atributos de calidad establecidos.

Asimismo, deberá justificarse la selección de los controles en proceso, parámetros operacionales, pruebas analíticas y criterios de aceptación establecidos para los pasos críticos identificados en la sección 3.2.S.2.2, incluyendo los datos experimentales que sustentan dichos límites.

Se deberán presentar estudios que demuestren que la calidad, pureza y control microbiológico del principio activo se mantienen durante el período de almacenamiento previo a su utilización o llenado posterior.

Para extractos alergénicos de origen natural, la validación o evaluación del proceso deberá demostrar la consistencia de las etapas de extracción, filtración, purificación, concentración, estandarización y almacenamiento, según corresponda. Para alérgenos producidos mediante tecnología recombinante, deberá demostrarse la consistencia de las etapas críticas identificadas durante el cultivo o propagación, cosecha, recuperación, purificación y modificación, cuando apliquen.

Se deberá presentar información sobre el diseño del estudio, metodología empleada, criterios de aceptación, resultados, análisis y conclusiones. Los procedimientos analíticos utilizados y la información que soporte su idoneidad o validación deberán emplearse como parte de la justificación de los controles en proceso, parámetros críticos y criterios de aceptación establecidos.

3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de manufactura

Presentar información referente a la historia del desarrollo del proceso de manufactura, incluyendo la justificación del diseño, optimización y selección del proceso final de manufactura.

Según el tipo de proceso de manufactura del alérgeno, se deberá detallar aspectos relacionados con el proceso de cultivo, recolección, pre -tratamiento (pasos de irradiación, etc.).

3.2.S.3 Caracterización del principio activo

La caracterización del principio activo alérgeno deberá incluir, según corresponda, la elucidación de la estructura y otras características, así como la evaluación de impurezas. Para productos biológicos o biotecnológicos, la caracterización deberá considerar, entre otros aspectos, las propiedades fisicoquímicas, actividad biológica o alérgica, propiedades inmunoquímicas, pureza, impurezas, contaminantes y cantidad. Para ello, se deberá emplear un conjunto de métodos analíticos adecuados, sensibles, específicos y robustos, que permitan establecer con suficiente grado de certeza los atributos relevantes de calidad del principio activo.

3.2.S.3.1 Elucidación de la estructura y otras características

Para alérgenos recombinantes o proteínas alérgicas definidas, se deberá presentar información sobre identidad, secuencia, masa molecular, estructura primaria y, cuando corresponda, estructura secundaria o de orden superior, integridad estructural, plegamiento, variantes, modificaciones postraduccionales, glicosilación, actividad biológica o alérgica, propiedades inmunoquímicas y demás atributos relevantes.

La evaluación de la función biológica propia de una proteína alérgica podrá aportar información sobre su integridad estructural cuando sea relevante. No obstante, cuando dicha función no esté directamente relacionada con la actividad alérgica, inmunorreactividad o mecanismo de acción previsto, su demostración podrá no ser necesaria, siempre que se justifique científicamente y se cuente con métodos adecuados para demostrar identidad, integridad, potencia o actividad alérgica y consistencia.

Los alérgenos recombinantes deberán caracterizarse y cuantificarse mediante métodos apropiados para proteínas recombinantes. El contenido deberá expresarse, cuando sea posible, en unidades de masa por volumen o masa por dosis. En mezclas de alérgenos recombinantes, deberá determinarse el contenido individual de cada componente mediante métodos de cuantificación adecuados.

Para extractos alérgicos de origen natural, la caracterización deberá realizarse preferiblemente a nivel del principio activo e incluir, según corresponda, apariencia o descripción, identidad, contenido proteico, pureza, perfil alérgico, actividad alérgica total, potencia y determinación de alérgenos principales o relevantes. Cuando ciertas pruebas no puedan aplicarse directamente al principio activo, por ejemplo en alérgenos u otras preparaciones modificadas, podrán realizarse en etapas intermedias apropiadas, siempre que se justifique científicamente y se demuestre su relación con la calidad del producto final.

Los alérgenos relevantes para el producto deberán ser definidos y justificados por el fabricante con base en la fuente alérgica, composición del producto, conocimiento científico disponible, actividad alérgica, método de fabricación y uso previsto. Deberá demostrarse que el proceso de manufactura mantiene dichos alérgenos de manera consistente mediante métodos apropiados, tales como ensayos inmunoquímicos, técnicas cromatográficas, electroforéticas, espectrometría de masas u otros métodos adecuados, según corresponda.

Para alérgenos modificados, tales como alérgenos, conjugados u otras preparaciones químicamente modificadas, se deberán emplear métodos analíticos apropiados para caracterizar la modificación esperada, identificar o monitorear los alérgenos relevantes en la forma modificada y demostrar la consistencia del proceso de modificación. Cuando corresponda, podrán emplearse técnicas como ensayos inmunoquímicos, mapeo peptídico, espectrometría de masas, cromatografía de exclusión por tamaño u otros métodos adecuados para evaluar atributos como grado de modificación, polimerización, agregación, perfil molecular o pérdida/conservación de epítopos relevantes.

3.2.S.3.2 Impurezas

Se deberá presentar información sobre las impurezas relacionadas con el producto, impurezas relacionadas con el proceso y contaminantes relevantes. Para alérgenos recombinantes, esto deberá incluir, según corresponda, proteínas de la célula hospedera, ADN residual, componentes del medio de cultivo, endotoxinas, residuos de reactivos, materiales de purificación y otros contaminantes derivados del proceso. Para extractos alérgicos de origen natural, deberán considerarse impurezas, contaminantes, componentes irritantes, materiales no deseados del material fuente o del proceso de extracción y cualquier otro componente que pueda afectar la calidad, seguridad o consistencia del producto.

Cuando exista una preocupación justificada, deberá evaluarse el potencial impacto de dichas impurezas sobre la seguridad, incluida la posibilidad de inducir reacciones inmunológicas o alérgicas no deseadas. Los métodos utilizados para su identificación, cuantificación o control deberán estar debidamente justificados y validados o calificados, según corresponda.

Los datos de caracterización deberán emplearse para sustentar, cuando aplique, la selección de atributos críticos de calidad, métodos analíticos, especificaciones y criterios de aceptación presentados en las secciones correspondientes del dossier.

3.2.S.4 Control del principio activo

Presentar un resumen de la justificación de las especificaciones (como lo establece la guía ICH Q6B para alérgenos de origen recombinante y ICHQ6A), procedimientos analíticos y su validación (como lo establece las guías ICH Q2 y Q6B).

La calidad del principio activo resultante estará asegurada mediante métodos de análisis y controles en el proceso de producción.

a. Ensayos de potencia:

Las siguientes pruebas de potencia deben ser realizadas para los diferentes tipos de principios activos: Para extractos alérgenos y alérgenos purificados sin modificaciones estructurales, la actividad alérgénica total debe ser determinada por un ensayo competitivo de unión a IgE. Si el producto es definido sobre la base de alérgenos relevantes, se debe demostrar la correlación con la actividad alérgénica total. Alérgenos individuales relevantes pueden ser determinados por métodos inmunológicos (por ejemplo, ELISA), con anticuerpos animales específicos. Para alergoides, las pruebas de potencia deben consistir en una prueba discriminativa o una combinación de pruebas inmunológicas, que permitan distinguir entre la molécula nativa y modificada (por ejemplo, ELISA o ensayo de liberación de mediadores y un ensayo para determinar la falta de reactividad IgE). Para conjugados, la prueba de potencia debe considerar propiedades inmunomoduladoras de las modificaciones específicas.

b. Para la determinación de potencia se pueden emplear métodos in vivo (Equivalente de histamina por Prick test y Eritema intradérmico):

Estos métodos permiten cuantificar los alérgenos específicos dentro de una formulación y aseguran que los alérgenos esenciales se encuentran dentro de una composición y potencia constante. Para las pruebas cutáneas in vivo, la potencia está definida en unidades biológicas que se determinan a partir del número de pacientes alérgicos disponibles para la prueba y de los criterios de selección utilizados en la metodología, por lo cual, a nivel práctico se manejan distintas unidades para medir la potencia de los productos alérgénicos. Con el propósito de establecer la metodología de estandarización y las unidades de potencia para las pruebas realizadas in vivo de un producto alérgénico.

Es preciso que el método se defina:

- La descripción clara de la prueba in vivo para la determinación de la potencia del extracto alérgénico del producto.
- El número y las características de los pacientes utilizados para la prueba (edad, género, tipo y grado de alergia que presentan los pacientes).
- Número de dosis suministradas en el ensayo.
- Descripción del extracto alérgénico a ensayar en las pruebas (origen, composición cualitativa y cuantitativa, vía de administración del extracto, etc.).
- Sustancia utilizada como patrón de referencia para las pruebas in vivo (Histamina u otros estándares de referencia validados).
- Tipo de reacción alérgica producida y modo en que se mide dicha reacción (diámetro o área del eritema o pápula) con fines de comparación de la reacción ocasionada entre la sustancia que sirve como patrón de referencia en la prueba y la dilución del extracto alérgénico a ensayar.
- Definición de las Unidades de Potencia Biológica para el extracto alérgénico.
- Cálculos, gráficos, curvas de calibración, análisis estadístico, entre otros que permitan establecer la potencia del extracto alérgénico a ensayar.

3.2.S.4.1 Especificaciones

Presentar los valores de las especificaciones de calidad del principio activo, así como su justificación, de acuerdo con lo establecido en la guía ICH Q6B para los productos alérgenos de tipo recombinante.

Para extractos alérgénicos se debe tener en cuenta, los lineamientos expuestos en la Guía "Guideline on allergen products: Production and quality issues" del EMA, Guidance for industry "On content and format of chemistry, manufacturing and controls information and establishment description information of allergenic extract or allergen patch test" de la FDA, entre otras guías internacionales y monografías de las farmacopeas oficiales

3.2.S.4.2 Metodologías analíticas y 3.2.S.4.3 Validación de metodologías analíticas

Presentar información referente a la descripción y validación de técnicas analíticas para el análisis del principio activo así como datos experimentales generados durante la validación como lo establecen las guías ICH Q2, Q6B, Q6A y guías de referencia para productos alérgénicos.

3.2.S.4.4 Análisis de lotes

Presentar un resumen de la información referente al análisis del lote como su descripción y resultados de análisis, en el cual se debe incluir al menos tres certificados de liberación de lotes del principio activo con vigencia no mayor a dos años.

Para productos alérgenos recombinantes, se deben seguir los lineamientos del Guía ICH Q6B.

Extractos alérgenos: Los extractos de alérgenos son potencialmente diferentes entre fabricantes y, debido a la variabilidad de materiales de origen biológico, pueden incluso variar hasta cierto punto de un lote a otro dentro de un mismo fabricante. Por lo tanto, el fabricante deberá demostrar consistencia en su proceso de manufactura, en al menos tres lotes del principio activo. Lo anterior, conforme a los lineamientos expuestos en la Guía "Guideline on allergen products: Production and quality issues" de la EMA.

3.2.S.4.5 Justificación de especificaciones

Incluir la justificación técnica y científica de los parámetros y límites establecidos en las especificaciones del principio activo.

Puede encontrar información adicional al respecto en las Guías ICH Q6B, Q11, EMA/CHMP/BWP/40933/2018, EMA/CHMP/BWP/247713/2012

3.2.S.5 Estándares o materiales de referencia

Los estándares de referencia deben ser establecidos y caracterizados para todo tipo de productos alérgenos.

Con el fin de medir los alérgenos principales o relevantes, se han elaborado preparaciones de estándares internos de referencia por programas tales como el de OMS/IUIS/IAAI (World Health Organization / International Union of Immunological Societies/ The International Archives of Allergy and Immunology) y entidades como: ATCC (American Type Culture Collection), entre otras instituciones reconocidas internacionalmente.

- a. Preparación de referencia In-House (IHRP), para extractos alérgenos: El uso de un IHRP establecido por un fabricante podrá utilizarse en aquellos casos donde no estén disponibles estándares oficiales; cuyo contenido de alérgenos principales se encuentre confirmada y controlada.
- b. El IHRP se genera a partir del proceso de manufactura que se reportará en el dossier del producto y establece un punto de referencia contra el cual los extractos fabricados a futuro serán comparados. Por lo tanto, la composición cuantitativa y cualitativa de lotes producidos regularmente deben cumplir criterios de aceptación en comparación con el IHRP. Estos criterios de aceptación deben encontrarse justificados. En caso de que se incluyan medidas como el mejoramiento de la estabilidad para el IHRP, utilizando por ejemplo procesos de liofilización o adición de estabilizantes, estas situaciones deberán ser justificadas por el solicitante. El IHRP debe ser caracterizado utilizando métodos analíticos adecuados y su actividad alérgica específica debe ser establecida. La caracterización del IHRP indicará su composición en cuanto a proteínas, carbohidratos, antígenos, alérgenos, etc. a través de métodos bioquímicos e inmunoquímicos reconocidos.
- c. Algunos de los siguientes métodos pueden ser aplicados para la caracterización bioquímica y estructural: Isoelectroenfoque, determinación de la distribución de peso molecular por SDS-PAGE, electroforesis capilar, técnicas cromatográficas, espectrometría de masas u otras técnicas apropiadas. Cuando sea posible, los alérgenos individuales deben ser identificados usando anticuerpos específicos.
- d. La concentración de alérgenos individuales relevantes, deben ser determinados si es posible utilizando estándares de referencia certificados o preparaciones de referencia biológicas. Si se establece un nuevo lote de un IHRP para un alérgeno, tanto el lote antiguo como el nuevo, deben ser evaluados en paralelo para confirmar que no exista un cambio en la actividad biológica.

Cuando se tengan como referencia preparaciones de Estándares Internacionales (SI) formuladas por el Subcomité de Estandarización de Alérgenos - IUIS, se deberán realizar estudios comparativos entre el IHRP y el SI mediante métodos de análisis cualitativos y cuantitativos, adjuntando la documentación de estos.

Preparación de referencia in-house (IHRP) para proteínas recombinantes: Para el IHRP usado en el control de calidad de alérgenos recombinantes, se deben seguir los criterios definidos en la ICHQ6B y se debe realizar la prueba de potencia conforme se indica en la sección 3.2.S.4.2 y 3.2.S.4.3.

3.2.S.6 Sistema de envase cierre

Presentar la descripción del sistema de envase cierre, que incluya identidad de los materiales de cada empaque primario y sus especificaciones. Las especificaciones deben incluir una descripción e identificación (dimensiones y dibujos).

Para los componentes de empaque secundario no funcionales (aquellos que no dan protección adicional) solo se debe presentar una breve descripción. Para los empaques secundarios funcionales se debe presentar información adicional sobre sus componentes.

La idoneidad del sistema debe discutirse respecto, por ejemplo, a la elección de materiales, protección frente a humedad y luz, compatibilidad de los materiales con el principio activo, incluyendo fenómenos de adsorción o lixiviación, así como la seguridad de los materiales de construcción.

3.2.S.7 Estabilidad (Resolución 3690 del 2016)

3.2.S.7.1 Resumen de estabilidad y conclusiones

Presentar información acerca del protocolo diseñado para realizar los estudios de estabilidad del principio activo, así como una breve discusión de los resultados y conclusiones, el propósito de las condiciones de almacenamiento y vida útil del producto, la información debe de incluir resultados de degradación forzada y condiciones de estrés.

Cuando el principio activo se requiera transportar entre instalaciones o sitios de fabricación, se debe presentar la información que demuestre que durante el transporte del activo en granel, se mantienen las condiciones ambientales controladas de acuerdo con los estudios de estabilidad. En caso de que se empleen condiciones específicas para el transporte, se debe presentar la información correspondiente.

En cuanto a los grupos homólogos, se deben presentar los datos para el alérgeno representativo del grupo homólogo en particular. Para los alérgenos no representativos, se pueden realizar estudios de estabilidad de manera continua (ongoing) durante la vida útil general del principio activo. Si estos datos no están disponibles en el momento de la presentación de una solicitud de autorización de comercialización, se debe asumir el compromiso de continuar con los estudios de estabilidad después de la aprobación.

Los estudios de estabilidad deberán incluir, cuando corresponda, el seguimiento de atributos críticos de calidad tales como actividad alérgica, potencia, contenido de alérgenos relevantes, identidad, pureza y otros parámetros que permitan demostrar la estabilidad del principio activo

Puede encontrar información adicional al respecto en la serie de Guías ICH Q1A, Q1B y Q5C y en la regulación vigente sobre estudios de estabilidad.

3.2.S.7.2 Protocolo de estudios de estabilidad posaprobación y garantía de estabilidad

Presentar el protocolo de los estudios de aseguramiento de estabilidad post aprobación (ongoing stability studies) y el compromiso de continuar los estudios de estabilidad del principio activo posteriores a la autorización, de conformidad con ICH Q1A y Q5C.

Adicionalmente, la solicitud de autorización de comercialización debe contener un protocolo detallado de los estudios de estabilidad de los alérgenos no representativos. Es posible extrapolar algunos datos de estabilidad desde el alérgeno representativo; sin embargo, la extrapolación de los resultados debe discutirse y justificarse, teniendo en cuenta los datos relativos a la actividad de aquellas enzimas (como las proteasas) que podrían afectar la estructura de las moléculas individuales, el comportamiento de los alérgenos relevantes, la actividad alérgica, el perfil de estabilidad y cualquier atributo crítico de calidad susceptible de modificarse durante el almacenamiento.

3.2.S.7.3 Datos de estabilidad

Presentar los resultados de los estudios de estabilidad (p. ej., Estudios de degradación forzada y condiciones de estrés) en un formato apropiado, como tabular, gráfico o narrativo. Se debe incluir información sobre los métodos analíticos utilizados para generar los datos y la validación de estos métodos.

Para soportar la estabilidad del principio activo el informe del estudio de estabilidad deberá incluir:

- Objetivo
- Denominación del principio activo, incluyendo la denominación común internacional (INN) cuando exista, o la identificación de la fuente alérgica y los alérgenos relevantes cuando corresponda.
- Estado físico de principio activo: Señalar el estado en que se encuentra, líquido, liofilizado
- Condiciones de almacenamiento
- Material de envase
- Fabricante del principio activo
- Lotes sometidos al estudio
- Especificaciones que determinen la estabilidad del principio activo: como mínimo apariencia, identidad, potencia, seguridad, termoestabilidad (cuando aplique), esterilidad, actividad alérgica, alérgenos relevantes, pureza, y atributos microbiológicos. Puntos de muestreo y tiempos de evaluación.
- Metodología analítica para emplear
- Datos resumidos tabulados
- Conclusiones
- Bibliografía

3.2.P. Producto Terminado (PT)

3.2.P.1 Descripción y composición del PT

Presentar información referente a la composición del producto, por ejemplo, descripción de su forma farmacéutica y cantidad por unidad base (incluyendo excesos), la función de los componentes y una referencia para su estándar de calidad (monografía de farmacopea oficial en Colombia o especificaciones del fabricante).

En un producto alérgico, la composición cualitativa hace referencia a la denominación de los extractos alérgicos que componen el producto de manera individual o mediante mezclas de estos. Cuando el producto contenga un único extracto alérgico, deberá indicarse la concentración, potencia biológica o sistema de expresión cuantitativa utilizado por el fabricante, según corresponda o al porcentaje correspondiente de cada extracto alérgico cuando se trata de mezclas.

La composición cuantitativa también hace referencia a la composición expresa en forma de peso/volumen cuando ésta sea aplicable o a la potencia alérgica del producto en las unidades establecidas por el fabricante. Para el caso de los productos alérgicos para diagnóstico conformados a manera de "Kit" y que se componen de varias unidades envasadas de extractos alérgicos separados de forma individual o en mezclas, pero como parte integrante del kit, se deberá describir igualmente la composición cualicuantitativa de cada unidad que sea susceptible de componerlo, explicando esta condición como "componente del kit."

Cuando el producto esté definido en función de alérgenos relevantes, deberá indicarse la composición cuantitativa de dichos alérgenos cuando exista disponibilidad de métodos adecuados para su determinación.

Para mezclas de alérgenos debe justificarse el número y la proporción relativa de los principios activos individuales. Si en una mezcla los alérgenos no pertenecen al mismo grupo homólogo, se debe justificar la combinación de los componentes.

Se deben tener en cuenta los siguientes aspectos para las mezclas de extractos de alérgenos y las mezclas de alérgenos recombinantes:

- Los alérgenos con actividades proteolíticas no deben utilizarse en mezclas a menos que esté justificado.
- No se deben mezclar alérgenos perennes y estacionales.
- Los venenos de himenópteros no deben mezclarse con ningún otro alérgeno. No se deben mezclar venenos de diferentes géneros.

En el caso de que el PT contenga uno o más diluyentes de reconstitución, la información sobre estos se debe presentar en una sección "P" por separado, según corresponda

3.2.P.2 Desarrollo farmacéutico

La sección de desarrollo farmacéutico debe contener información sobre los estudios de desarrollo realizados para establecer que la forma de farmacéutica, la formulación, el proceso de manufactura, el sistema de envase cierre, los atributos microbiológicos y las instrucciones de uso son apropiados para el propósito especificado en la solicitud. Los estudios descritos aquí se distinguen de pruebas de control de rutina realizadas de acuerdo con las especificaciones.

Además, en esta sección se debe identificar y describir la formulación y los atributos del proceso (parámetros críticos) que pueden influir en la reproducibilidad del lote, el rendimiento del producto y la calidad del producto terminado. Los datos de respaldo y los resultados de estudios específicos o literatura publicada pueden incluirse o adjuntarse a la sección de desarrollo farmacéutico. También, se pueden hacer referencia a datos de apoyo adicionales a las secciones clínicas o no clínicas relevantes del aplicación. Guías de referencia de ICH: Q6A y Q6B

3.2.P.2.1 Componentes del producto (PT)

3.2.P.2.1.1 Principio activo

Se debe analizar la compatibilidad del principio activo con los excipientes enumerados en 3.2.P.1. Además, las características fisicoquímicas (por ejemplo, contenido de agua, solubilidad, tamaño de partícula, entre otros) del principio activo que puede influir en el rendimiento del medicamento.

Cuando el principio activo corresponda a una entidad químicamente definida o a una proteína recombinante caracterizada, deberá describirse cualquier forma química relevante, incluyendo sales, ésteres, solvatos, variantes moleculares o modificaciones estructurales, cuando aplique. Verificar la equivalencia entre unidades de masa y actividad biológica cuando el producto así lo requiera. Para productos combinados, la compatibilidad de los principios activos entre sí debe ser discutido.

3.2.P.2.1.2 Excipientes

La elección de los excipientes enumerados en 3.2.P.1, su concentración, sus características que pueden influir en el rendimiento del medicamento deben discutirse en relación con sus funciones respectivas. Revisar que se presente de forma separada los excipientes de los principios activos.

Para test de parches alérgenos se debe describir tanto el alérgeno como la matriz de gel, debe indicar el vehículo, conservantes y estabilizadores.

3.2.P.2.2 Producto terminado

3.2.P.2.2.1 Desarrollo de la formulación y 3.2.P.2.2.2 Excesos

Presentar una breve descripción del desarrollo del producto terminado, tomando en consideración la vía de administración y uso, propiedades fisicoquímicas y biológicas del producto las diferencias entre las formulaciones clínicas y la formulación (es decir composición).

También se debe presentar información referente a cualquier exceso en la formulación. Por último, cada principio activo de la fórmula del medicamento debe ser identificado con nombre genérico, no deben consignarse nombres de marca; para el activo se escribirá su nombre según la Denominación Común Internacional (DCI/ INN).

3.2.P.2.2.3 Propiedades fisicoquímicas y biológicas

Presentar información sobre las propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas relevantes para el desarrollo del producto terminado, incluyendo, cuando corresponda, pH, fuerza iónica, contenido de agua, redispersión, reconstitución, distribución de tamaño de partícula, agregación, actividad biológica, actividad alérgica, potencia, actividad inmunológica, y estabilidad de los alérgenos relevantes y cualquier otro atributo que pueda influir en la manufactura, estabilidad, calidad o desempeño del producto.

3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de manufactura

Presentar la explicación para la selección y optimización del proceso de manufactura descrito en el numeral 3.2.P.3.3, en particular respecto a sus aspectos críticos. Cuando corresponda, debe explicarse y justificarse el método de esterilización.

Deben analizarse las diferencias, entre el o los procesos de manufactura utilizados para producir lotes clínicos fundamentales y el proceso descrito en 3.2.P.3.3, que puedan influir en el desempeño del producto.

3.2.P.2.4 Sistema de envase cierre

Presentar el análisis de idoneidad del sistema envase cierre descrito en el numeral 3.2.P.7, utilizado para el almacenamiento, transporte (envío) y uso del PT. Este análisis debe considerar, por ejemplo, la elección de los materiales, la protección contra la humedad y la luz, la compatibilidad de los materiales de construcción con la forma farmacéutica (incluyendo adsorción, absorción, lixiviación), la seguridad de los materiales de construcción y el desempeño (como la reproducibilidad de la administración de la dosis desde el dispositivo cuando se presenta como parte del PT).

3.2.P.2.5 Atributos microbiológicos

Presentar información acerca de los atributos microbiológicos de la forma farmacéutica, incluyendo la justificación para no hacer pruebas de límites microbianos para productos no estériles, selección y eficacia de sistemas de preservación en productos que contienen agentes preservantes antimicrobianos. Para productos estériles, se debe evaluar la integridad del sistema envase cierre para prevenir la contaminación microbiana.

3.2.P.2.6 Compatibilidad

Se deberá presentar información referente a la compatibilidad del producto con el diluyente de reconstitución, cuando aplique, y/o con el dispositivo de dosificación o administración utilizado. La evaluación deberá considerar, según corresponda, fenómenos de precipitación, adsorción o sorción a recipientes o dispositivos, estabilidad física, química y biológica, así como cualquier impacto sobre la potencia, actividad alergénica y contenido de los alérgenos relevantes.

La información generada deberá sustentar las instrucciones de uso, reconstitución, dilución, almacenamiento y administración incluidas en el etiquetado del producto.

Cuando se utilicen dispositivos de dosificación o administración, deberá evaluarse la compatibilidad del producto con los materiales del dispositivo y cualquier efecto potencial sobre la calidad, estabilidad o desempeño del producto.

Cuando aplique, deberán presentarse estudios que soporten el período de uso posterior a la reconstitución o dilución, incluyendo las condiciones de almacenamiento recomendadas durante dicho período.

Para parches de pruebas de alérgenos se deberá presentar información sobre la compatibilidad entre el alérgeno, el dispositivo de administración, la matriz de gel o soporte utilizado y cualquier otro componente funcional del sistema.

3.2.P.3 Manufactura

3.2.P.3.1 Fabricante(s)

Indicar el nombre, dirección y responsabilidad de cada fabricante, incluyendo también lo concerniente a otros roles como envasador.

También se debe presentar la información de cada sitio encargado de los análisis de control de calidad (materias primas y producto terminado) y estabilidad.

3.2.P.3.2 Formula del lote

Presentar la fórmula del lote que incluya una lista de todos los componentes de la forma farmacéutica utilizada en el proceso de manufactura, indicando sus cantidades, función en la formulación, excesos utilizados (cuando existan) y la referencia a las especificaciones o estándares de calidad correspondientes.

Los principios activos alergénicos deberán identificarse individualmente, indicando su denominación, concentración y/o potencia biológica, según corresponda. Para mezclas alergénicas, deberá indicarse la contribución de cada componente a la formulación.

Las cantidades deberán expresarse utilizando unidades apropiadas (masa, volumen, concentración o potencia biológica, según corresponda).

Cuando se utilicen excesos, estos deberán identificarse y justificarse técnicamente.

3.2.P.3.3 Descripción del proceso de manufactura y controles en proceso

Presentar un diagrama de flujo con los pasos del proceso y mostrando la entrada de los materiales al proceso. Los pasos críticos y puntos en los cuales se llevan a cabo controles en el proceso, pruebas intermedias o control del producto terminado final.

Presentar la descripción del proceso de manufactura incluyendo envasado como una secuencia de pasos y proporcionar la escala de producción. Adicionalmente, describir a detalle los nuevos procesos o tecnologías y operaciones de embalaje que afecten directamente la calidad del producto, así como la identificación de los equipos por tipo y la capacidad de trabajo. Los pasos en el proceso deben tener identificados los parámetros del proceso como tiempo, temperatura o pH; además, los valores numéricos asociados pueden ser presentados como un rango esperado. Los intervalos numéricos para los pasos críticos deben ser justificados. Se debe justificar el reprocesado de materiales y se debe presentar cualquier dato que soporte esta justificación. (ICH Q6B).

El proceso de producción debe ser optimizado para minimizar o remover de manera consistente agentes adventicios y tóxicos además de otras impurezas.

3.2.P.3.4 Controles de pasos críticos y sustancias intermedias

Se deben presentar pruebas y criterios de aceptación (con justificación y datos experimentales) realizados a los pasos críticos identificados para asegurar que el proceso está controlado. De igual forma, se debe de presentar información sobre calidad y control de sustancias intermedias aisladas durante el proceso (ICH Q2 y Q6B).

3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso

Presentar la descripción, documentación y resultados de los estudios de validación y/o evaluación para pasos críticos del proceso de manufactura (Validación del proceso de esterilización o llenado). Además, se debe presentar información sobre la evaluación de la seguridad viral, para los agentes adventicios no virales (agentes de encefalopatías espongiforme transmisible, bacterias, micoplasma y hongos) información sobre la prevención y control del proceso de producción (certificados de calidad, pruebas de materias primas y excipientes).

Para los agentes adventicios virales se debe presentar información de los estudios de evaluación de seguridad viral, los cuales deben demostrar que los materiales usados en la producción son seguros, y el enfoque usado para las pruebas, evaluación y eliminación de los riesgos durante la manufactura son los indicados. (ICH Q5A, Q5D, Q6A y Q6B).

Si se justifica, se puede presentar un programa de validación reducido para los productos alérgenos no – representativos del mismo grupo homólogo, siempre que el proceso de manufactura sea idéntico al del producto alérgico representativo y para el cual deben estar disponibles los datos completos de validación. Para los alérgenos no representativos, los pasos y controles críticos deben ser identificados e integrados en el programa de validación reducido.

3.2.P.4 Control de los excipientes

3.2.P.4.1 Especificaciones

Excipientes farmacopéicos: Relacionar la farmacopea oficial en Colombia y su edición, de donde se toma la monografía para el análisis del excipiente. El fabricante deberá realizar todas las pruebas descritas en la farmacopea oficial escogida. Es importante incluir una tabla resumen para cada excipiente donde se incluyan las especificaciones con su criterio de aceptación y el método analítico a utilizar.

Excipientes no farmacopéicos: Se aceptará la metodología analítica establecida por el fabricante del medicamento, donde se incluya la descripción detallada de todos los ensayos que se realicen y sus respectivos límites o especificaciones.

3.2.P.4.2 Metodologías analíticas

Presentar la descripción de los procedimientos analíticos utilizados para el control de los excipientes, según corresponda.

Cuando se utilicen métodos compendiales o farmacopéicos, deberá indicarse la farmacopea de referencia y la monografía correspondiente.

Cuando se empleen procedimientos analíticos no compendiales o desarrollados por el fabricante, deberá proporcionarse una descripción adecuada del método. La información sobre su validación o calificación deberá presentarse en la sección 3.2.P.4.3, cuando corresponda.

La validación o verificación de los procedimientos analíticos deberá realizarse de conformidad con los principios descritos en la guía ICH Q2.

3.2.P.4.3 Validación de las metodologías analíticas

Presentar la o las validaciones metodologías analíticas utilizadas para analizar los excipientes, según corresponda, incluyendo los datos experimentales de los procedimientos analíticos utilizados para analizar los excipientes.

Puede encontrar información adicional al respecto en las Guías ICH Q2 y Q6B

3.2.P.4.4 Justificación de las especificaciones

Quando se propongan especificaciones distintas, adicionales o más restrictivas que las establecidas en farmacopeas oficialmente reconocidas, deberá presentarse la justificación correspondiente para uno o más excipientes.

La justificación deberá considerar la función del excipiente dentro de la formulación, su impacto sobre la calidad, seguridad y estabilidad del producto terminado y, cuando corresponda, su influencia sobre la potencia, actividad alergénica o conservación de los alérgenos relevantes.

Quando existan monografías compendiales aplicables, deberá indicarse si las especificaciones propuestas corresponden a dichas monografías o si incluyen requisitos adicionales.

Puede encontrarse información adicional en la guía ICH Q6B y, cuando corresponda, en ICH Q3C para aspectos relacionados con solventes residuales.

3.2.P.4.5 Excipientes de origen humano o animal

Presentar información referente a agentes adventicios (fuente, especificaciones, descripción de la prueba realizada, datos de seguridad viral). (ICH Q5A, Q5D y Q6B).

En el caso de materias primas (principios activos, excipientes e intermediarios de manufactura) de posible origen animal, se debe establecer claramente el origen de estas y de ser necesario debe presentar certificado del proveedor o de la autoridad sanitaria del país, en donde se establezca la ausencia de agentes infecciosos y/o patógenos como la Encefalopatía Espongiforme Bovina.

3.2.P.4.6 Nuevos excipientes

Para los nuevos excipientes se debe presentar la información detallada respecto a la manufactura, caracterización y controles con referencias que soporten los datos de seguridad (clínicos y no clínicos).

3.2.P.5 Control del producto terminado(PT)

3.2.P.5.1 Especificaciones

Presentar información sobre las especificaciones, los límites de aceptación y las metodologías analíticas utilizadas para evaluar la seguridad, identidad, pureza y potencia, así como la consistencia lote a lote. En caso de que el producto contenga algún diluyente, se deben presentar sus respectivas especificaciones. Es importante que las pruebas realizadas sean adecuadas para la forma farmacéutica del medicamento y para el principio activo. Además, tener en cuenta lo siguiente:

- a. Productos farmacopéicos: El interesado debe relacionar la farmacopea oficial para Colombia y su edición, de donde se toma la monografía para el análisis del producto. El fabricante deberá realizar todas las pruebas descritas en la farmacopea oficial escogida.
- b. Productos no farmacopéicos: Se aceptará la metodología analítica establecida por el fabricante del medicamento.
- c. Control para preparaciones alergénicas no – modificadas: Se debe determinar la actividad alergénica total por un ensayo competitivo de unión a IgE para la estandarización y control de lote del producto terminado que contiene alérgenos no modificados. En el etiquetado se deberá indicar la potencia en unidades. Si se cuenta con un sistema de pruebas validado en un programa de estandarización internacional para la cuantificación de alérgenos individuales, se debe aplicar. En ese caso el contenido en peso por volumen de los alérgenos individuales debe ser incluido en las especificaciones del producto terminado y debe ser indicado en el resumen de características del producto, además de la potencia.
- d. Control de mezclas de alérgenos: Para las mezclas de alérgenos, se debe realizar la prueba de potencia para cada alérgeno individual. Si no es posible realizar las pruebas de los principios activos individuales en el producto terminado, debido a la reactividad cruzada de los constituyentes, la potencia total del producto terminado debe ser determinada por un ensayo competitivo de unión a IgE.
- e. Control de productos modificados y/o adsorbidos: Para los productos adsorbidos, la eficacia y estabilidad de la adsorción debe determinarse midiendo la cantidad de proteína total soluble y/o la presencia de componentes de unión a IgE en el sobrenadante. Estos parámetros se deben seguir durante el estudio de estabilidad para este tipo de productos.
- f. Control de alérgenos recombinantes: Los productos terminados que contienen alérgenos de tipo recombinante deben cumplir con los lineamientos establecidos en la ICHQ6B.
- g. Extractos alérgenos no estandarizados: Teniendo en cuenta que ciertos alérgenos en ocasiones no pueden encontrarse completamente caracterizados, ya que puede no existir un número de pacientes adecuado para realizar la estandarización biológica en el caso de alergias raras; se pueden utilizar métodos in vitro como la determinación del perfil de antígenos, el perfil de proteína y el contenido total de proteína y de alérgenos individuales puede ser aplicado para el control del producto terminado.

3.2.P.5.2 Metodología de análisis y 3.2.P.5.3 Validación de metodología de análisis

Presentar la descripción y validación de los procedimientos analíticos usados para el análisis fisicoquímico y microbiológico del producto terminado incluyendo datos experimentales como lo establece las Guías ICH Q2 y Q6B.

Presentar la validación del o las metodologías analíticas (p.ej. valoración, disolución, esterilidad, endotoxinas, etc.) empleadas para el análisis del PT incluyendo datos experimentales.

Para los PT farmacopéicos, se debe presentar el o los informes de verificación de las respectivas metodologías de análisis. Para los análisis microbiológicos (p.ej., esterilidad y endotoxinas), en todos los casos se debe presentar la respectiva validación, considerando que el desarrollo es específico para cada PT.

3.2.P.5.4 Análisis de lote

Presentar una descripción del lote y los resultados de análisis, en el cual se debe incluir al menos tres certificados de liberación de lotes de producto terminado con vigencia no mayor a dos años, para demostrar la consistencia del proceso. Lo mencionado previamente de acuerdo con lo establecido en las Guías ICH Q3B, Q3C y Q6B.

3.2.P.5.5 Caracterización de impurezas

Presentar la información sobre la caracterización de las impurezas, si no se ha presentado anteriormente en la sección "3.2.S.3.2 Impurezas" o cuando se encuentren impurezas asociadas a la forma farmacéutica que no fueron consideradas en el análisis del principio activo.

Puede encontrar información adicional al respecto en las Guías ICH Q3B, Q3C, Q3D y Q6A.

3.2.P.5.6 Justificación de las especificaciones

Presentar la justificación técnica y científica de las especificaciones establecidas para el PT.

Puede encontrar información adicional al respecto en las Guías ICH Q3B, Q3C, Q3D y Q6A.

3.2.P.6 Estándares o materiales de referencia

Presentar información del estándar o materiales de referencia usados para las pruebas del producto terminado como lo establece la Guía ICH Q6B.

3.2.P.7 Sistema de envase cierre

Presentar información acerca de la idoneidad del sistema envase cierre usado para el almacenamiento, transporte y uso del PT, considerando la elección de materiales, protección del humedad y luz, la compatibilidad de los materiales con la forma farmacéutica (incluyendo adsorción y lixiviación), seguridad de los materiales y la elaboración (como la reproducibilidad de la dosis).

En este apartado se debe presentar una descripción del sistema envase cierre, incluyendo la identidad de los materiales de cada componente del empaque primario y su especificación, la cual debe incluir descripción e identificación (dimensiones críticas con dibujos), así como los métodos no farmacopéicos (con validación).

Para los componentes del empaque secundario no funcionales (aquellos que no proporcionan protección adicional) solo se debe de presentar una breve descripción, sin embargo, para los componentes del empaque secundario funcionales se debe de presentar la descripción de sus componentes.

3.2.P.8 Estabilidad

3.2.P.8.1 Resumen de estabilidad y conclusiones (Resolución 3690 del 2016)

Incluir información acerca del protocolo seguido para realizar los estudios de estabilidad del producto terminado, así como el informe final del estudio donde se incluya una breve discusión de los resultados y conclusiones, el propósito de las condiciones de almacenamiento y vida útil del producto, la información debe de incluir resultados de degradación forzada y condiciones de estrés. En el caso de productos multidosos o productos que requieran dilución o reconstitución antes del uso, se debe presentar la información de estudios de estabilidad en uso de acuerdo con la regulación vigente. Además, se debe presentar información de los procedimientos analíticos usados para generar los datos y de su validación de acuerdo con lo establecido por las guías ICH Q1A, Q1B, Q5C y la Resolución 3690 del 2016.

Cuando el granel producto terminado se requiera transportar entre plantas, se debe presentar la información que demuestre que durante el transporte se mantienen las condiciones ambientales controladas de acuerdo con los estudios de estabilidad. En caso de que se empleen condiciones específicas para el transporte, se debe presentar la información correspondiente.

Se debe realizar el ensayo de esterilidad para preparaciones alérgicas parenterales, oculares, para inhalación o preparaciones destinadas para pruebas de punción cutánea.

Para productos alérgicos que contengan un grupo homólogo de alérgenos (Ej. Pertenecientes a un mismo género), el conjunto completo de datos de estabilidad será proporcionado a partir del alérgeno más representativo. En varias ocasiones, por la falta de representatividad de algunos alérgenos será posible extrapolar los datos de estabilidad a partir del alérgeno que se considere como

"representativo" de la muestra. La elección del número de parámetros o pruebas indicadoras de estabilidad deberá estar debidamente soportada y documentada.

La extrapolación no podrá ser posible para todos los productos formulados con mezcla de diferentes alérgenos, debido a que:

- a. Los alérgenos no relacionados pueden presentar diferencias en sus actividades enzimáticas, causando que las enzimas de un tipo de alérgeno deterioren o degraden a otros alérgenos afectando su potencia.
- b. Las diluciones excesivas pueden dar lugar a dosis subóptimas de cada alérgeno por separado.
- c. La potencia de los alérgenos puede deteriorarse con mayor rapidez con sucesivas diluciones o cuando se mezclan con otras vacunas alergénicas. Por lo tanto, debe considerarse muy bien el alérgeno representativo entre el resto, al momento de considerar si es relevante para la estabilidad del producto.
- d. Si los datos para la estabilidad de otros alérgenos no se encontraran disponibles en el momento de la autorización para comercialización del producto, el fabricante establecerá el compromiso de continuar los estudios de estabilidad para los alérgenos no representativos después de la aprobación del producto. En ninguna circunstancia se otorgará Registro Sanitario a productos alergénicos sin previa presentación de estos estudios.
- e. Si el producto terminado consiste en una mezcla de extractos de alérgenos que no pertenecen a un mismo grupo homólogo, los estudios de estabilidad se deberán realizar para la mezcla, tomando cada principio activo como individual.
- f. Para extractos individuales en mezcla que pertenecen a un mismo grupo homólogo y, por tanto, la reactividad cruzada se produce entre los alérgenos relevantes, no se hace exigible determinar la actividad de los principios activos individuales, siempre y cuando se sustente adecuadamente. En estos casos (Ej. Mezcla de extractos de polen de pasto), la potencia podrá determinarse a través de una prueba de unión a IgE competitiva a nivel global para la mezcla.
- g. Para los productos alergénicos adsorbidos y/o modificados, la estabilidad de la adsorción y/o modificación deberá establecerse al final de la vida útil mediante pruebas de cantidad total de proteína soluble en el sobrenadante, y/o determinación de la presencia de componentes de unión a IgE en el sobrenadante o mediante otros métodos pertinentes.
- h. De no ser posible llevar a cabo pruebas de potencia, en el caso particular de materiales alergénicos modificados, se podrán desarrollar pruebas de inmunogenicidad in vivo o ensayos alternativos in vitro validados con fines de estabilidad, en tiempos inicial, intermedio y final del período de vida útil propuesto, para proporcionar la evidencia global de la estabilidad del producto terminado.

3.2.P.8.2 Protocolo de estabilidad posaprobación y garantía de estabilidad

Presentar protocolo de los estudios de aseguramiento de estabilidad post aprobación (ongoing stability studies) y el compromiso continuar los estudios de estabilidad del producto terminado posteriores a la autorización, de conformidad con las guías ICH Q1A y Q5C.

3.2.P.8.3 Datos de estabilidad

Los resultados de los estudios de estabilidad deben presentarse en un formato apropiado (por ejemplo, tabular, gráfico, narrativo). Se debe incluir información sobre los procedimientos analíticos utilizados para generar los datos y la validación de estos procedimientos. Además de lo mencionado, el informe debe considerar aspectos como:

- Objetivo
- Denominación común internacional del principio activo
- Forma farmacéutica
- Presentación comercial
- Material de envase
- Condiciones de almacenamiento
- Fabricante del producto terminado
- Lotes sometidos al estudio
- Tamaño de los lotes sometidos a estudio
- Especificaciones que determinen la estabilidad del producto terminado: como mínimo deberá incluirse apariencia, identidad, potencia, seguridad, termoestabilidad (cuando aplique), esterilidad.
- Metodología analítica a emplear
- Datos resumidos tabulados
- Conclusiones
- Bibliografía

Estudios de Excursiones de temperatura (TRS 999 A5 - TRS 953 A2): En este apartado se debe presentar información referente a los protocolos de estudios de excursiones de temperatura evaluados en el producto terminado, en caso de que el producto alergénico sea almacenado en condiciones de refrigeración. Además, el efecto de las excursiones relacionadas con el fallo del equipo debe informarse si se considera que afecta a los resultados de la estabilidad. Las excursiones que excedan las tolerancias definidas por más de 24 horas deben ser descritas en el informe del estudio y sus efectos evaluados de acuerdo con lo establecido en el WHO Technical Report Series, No. 953, 2009 Annex 2 Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products.

3.2.A APENDICES

3.2.A.1 Equipos y plantas

Presentar un diagrama que ilustre el flujo de la manufactura incluyendo el movimiento de materias primas, personal, residuos y productos intermedios dentro y fuera del área de manufactura, la información debe ser presentada con respecto a las áreas adyacentes o edificios que pueden ser motivo de preocupación para mantener la integridad del producto. La información sobre todos los productos desarrollados y fabricados en las mismas áreas, además se debe de presentar una descripción de los equipos que tienen contacto con el producto (dedicado o multiuso), información sobre la limpieza, preparación, esterilización y almacenamiento del equipo y materiales también es necesario que se incluya en los procedimientos, también es importante que se agregue información de las características del diseño del instalación (clasificación de áreas) para la prevención de contaminación cruzada de áreas y equipos donde se operan las preparaciones de bancos celulares y manufactura de productos.

3.2.A.2 Evaluación de seguridad de agentes adventicios

Presentar información que evalúe el riesgo con respecto a la posible contaminación con agentes adventicios.

a. Para los agentes adventicios no virales: Deberá proporcionarse información detallada sobre la prevención y el control de agentes adventicios no víricos (por ejemplo, agentes de encefalopatía espongiforme transmisibles, bacterias, micoplasma, hongos). Esta información puede incluir, por ejemplo, la certificación y/o pruebas de materias primas y excipientes, y el control del proceso de producción, según sea apropiado para el material, proceso y agente.

b. Para los agentes adventicios virales: En esta sección se debe proporcionar información detallada de los estudios de evaluación de la seguridad viral. Los estudios de evaluación viral deben demostrar que los materiales utilizados en la producción son considerados seguros y que los enfoques utilizados para probar, evaluar y eliminar los riesgos potenciales durante la manufactura son adecuados. El solicitante debe referirse a Q5A, Q5D y Q6B para mayor orientación.

c. Materiales de origen biológico: Se debe proporcionar información esencial para evaluar la seguridad viral de los materiales de origen animal o humano (por ejemplo, fluidos biológicos, tejidos, órganos, líneas celulares). Para las líneas celulares, también, se debe proporcionar información sobre la selección, pruebas y evaluación de la inocuidad de la posible contaminación viral de las células y la calificación viral de los bancos de células.

3.2.R Información para Colombia

3.2.R.1 Validación de cadena de frío

En este apartado se debe de presentar la información referente a la validación de la cadena de frío de acuerdo con lo establecido en la Resolución 3690 de 2016 Artículo 3, Parágrafo 1. Los medicamentos biológicos que requieren cadena de frío deben presentar los documentos que soporten la validación de la cadena de frío.

3.2.R.2 Dispositivos médicos

Presentar la información de evaluación de los factores asociados con el desempeño funcional del dispositivo, considerando aspectos como dosificación (precisión y exactitud de la dosis), funcionalidad mecánica, método de administración, factores fisiológicos de la población objetivo, etc. Se debe simular, tanto como sea posible, las condiciones reales de uso del producto con el dispositivo, teniendo en cuenta las condiciones de uso (p.ej., agitación, cambios súbitos de temperatura, etc.).

Se debe garantizar que se mantiene la consistencia de la dosis entregada desde la liberación del producto hasta el final de su vida útil.

Los dispositivos médicos que acompañen las presentaciones solicitadas deberán estar incluidos en el certificado de producto farmacéutico (CVL) o contar con el registro sanitario otorgado por el INVIMA en Colombia, de acuerdo con las características del dispositivo.

3.2.R.3 Documentos específicos adicionales

Esta sección es de diligenciamiento opcional y puede ser utilizada por el interesado para incluir información técnica adicional que considere necesaria para soportar la solicitud del trámite, como por ejemplo evidencia de literatura científica o declaraciones específicas sobre algún tema particular de la solicitud.

3.2.R.4 Archivos maestros y certificados de idoneidad

Esta sección puede ser utilizada por el interesado para incluir información técnica adicional, que soporte ítems de calidad relacionados con la manufactura del principio activo y producto terminado.

3.2.R.5. Demostración de comparabilidad

3.2.R.5.2 Demostración de la comparabilidad (con el mismo producto)

El desarrollo de un producto alérgeno puede conllevar cambios en el proceso de fabricación que repercutan en el producto terminado. Dada su naturaleza compleja, resulta especialmente importante que todas las etapas del proceso de desarrollo se evalúen y documenten exhaustivamente en el dossier, según corresponda.

En esta sección se deberá incluir el ejercicio de comparabilidad entre el medicamento y ese mismo medicamento cuando se realicen cambios en su proceso de manufactura que puedan afectar la

calidad, seguridad y eficacia del producto, teniendo en cuenta no solo los estudios de caracterización del principio activo, sino también la validación del proceso de fabricación, así como los controles en proceso y los datos de estabilidad.

La determinación de la comparabilidad puede basarse en una combinación de pruebas analíticas, ensayos biológicos y, en algunos casos, datos no clínicos y clínicos. Si un fabricante puede garantizar la comparabilidad únicamente mediante estudios analíticos, no se requieren estudios no clínicos o clínicos con el producto posterior al cambio. Sin embargo, cuando no se ha establecido la relación entre atributos de calidad específicos y la seguridad y eficacia, y se observan diferencias en los atributos de calidad entre el producto previo al cambio y el posterior al cambio, podría resultar apropiado incluir una combinación de estudios de calidad, no clínicos y/o clínicos en el ejercicio de comparabilidad, en cuyo caso, deberá aportar dichos estudios en los módulos de seguridad y eficacia respectivos.

La información a presentar podrá ajustarse a los lineamientos de la Resolución 2950 de 2019 y la Guía ICH Q5E "COMPARABILITY OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS SUBJECT TO CHANGES IN THEIR MANUFACTURING PROCESS".

B. ANTIVENENOS

En esta sección se desarrollan los numerales del CTD conforme a la información técnica estipulada en el Decreto 386 del 2018 *"Por el cual se establece el trámite para la obtención del registro sanitario de antivenenos, se simplifica el procedimiento para su renovación o modificación, y se dictan medidas para garantizar su disponibilidad"*.

Los lineamientos técnicos expuestos están fundamentados en la información contenida en el *Annex 5: Guidelines for the production, control and regulation of sake antivenenom immunoglobulins. Replacement of Annex 2 of WHO Technical Report Series, No.964* del Organización Mundial del Salud y otras guías técnicas internacionales como las ICH.

Para las solicitudes de registro sanitario, como parte del proceso de estudio, la Oficina de laboratorios (Físicoquímico, biológico y microbiológico) evaluará las secciones 3.2.S.2.2, 3.2.P.2.3, 3.2.P.2.5, 3.2.P.3.3, 3.2.P.5.2 y 3.2.P.5.3. Sobre esta documentación se emitirá un concepto en la sesión de estudio del Sala conjunta, por lo tanto, es relevante que la información se encuentre completa y detallada (p. ej. metodologías analíticas).

Recuerde que antes de realizar la comercialización y/o distribución en el país de estos productos, se debe surtir el proceso de liberación de lotes, información que podrá ser consultada en el documento "Guía de liberación de lotes de vacunas, hemoderivados y sueros de origen animal", expedida por la Oficina de laboratorios y control de calidad del Invima, la cual se encuentra publicada en la página web del Instituto.

Nota: La presentación de la información correspondiente a las secciones 3.2.S.6, 3.2.S.7, 3.2.S.7.1, 3.2.S.7.2 y 3.2.S.7.3, estará sujeta al almacenamiento del principio activo durante el proceso de manufactura del producto.

3.1 Tabla de contenido

Incluir la tabla de contenido con la información presentada para el Módulo 3.

3.2 Desarrollo del módulo

3.2.S Principio activo

3.2.S.1 Información general

La información de esta sección se debe presentar para cada principio activo que contenga el producto objeto de evaluación.

3.2.S.1.1 Nomenclatura

Presentar información sobre la nomenclatura del principio activo. Por ejemplo: Nombre internacional no propietario recomendado (INN); Nombre del compendio si es relevante; Nombre(s) químico(s); Otros nombres no propietarios, por ejemplo, nombre nacional.

El fabricante debe mantenerse actualizado en cuanto a la clasificación taxonómica de las serpientes, permitiendo asegurar la correcta selección y fuente de los venenos utilizados en la manufactura de los sueros antiofídicos.

Es importante indicar que los cambios taxonómicos no necesariamente implican la presencia de nuevos venenos, sin embargo, la investigación epidemiológica y toxicológica de nuevos taxones puede ser necesaria para establecer su relevancia médica, si la hubiere.

El anexo 5 del OMS recomienda identificar los venenos de especies que son de importancia médica para ser considerados como prerrequisito crítico en el diseño de la mezcla del veneno utilizada en el

proceso de inmunización y la decisión de preparar sueros antiofídicos mono o poliespecíficos.

3.2.S.1.2 Estructura

Presentar información sobre la fórmula molecular y la masa molecular relativa.

3.2.S.1.3 Propiedades generales

Presentar una lista de las propiedades fisicoquímicas y otras propiedades relevantes del principio activo.

3.2.S.2 Manufactura del principio activo

3.2.S.2.1 Información del o los fabricantes

Presentar el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, incluidos los contratistas, y cada sitio de producción propuesto o instalación involucrada en la manufactura del principio activo.

3.2.S.2.2 Descripción del proceso de manufactura y controles del proceso

Presentar una descripción detallada del proceso de manufactura, que incluya las siguientes etapas:

a. Producción de veneno de serpientes para inmunización.

- **Serpentario:** Los serpentarios deben diseñarse para cumplir con los principios de BPM apropiados. Las instalaciones de cuarentena deben estar aisladas con respecto a los animales principales y contar con sistemas de aire separados.
- **Cuarentena de serpientes:** Todas las nuevas serpientes que ingresen al serpentario deben ser mantenidas en un área de cuarentena por lo menos dos meses y ser examinadas por un médico veterinario. A su llegada, las serpientes deben ser examinadas por un veterinario especializado, con el fin de determinar la presencia de ectoparásitos, heridas o fracturas. Los endoparásitos (nematodos, cestodos, trematodos y pentastómidos) deben ser eliminados utilizando medicamentos antiparasitarios de amplio espectro.
- **Producción de veneno de serpiente:** Todas las operaciones deben ser ampliamente descritas en los procedimientos escritos y POEs. Los pools de veneno requieren un número de lote único y debe ser trazable a las especies individuales desde las cuales el veneno fue recolectado para cada lote. La OMS recomienda que para cada lote de veneno se cuente con un certificado que indique los nombres científicos de la especie de serpiente (y subespecies, si las hay), su origen geográfico y el número de animales utilizados en la recolección, la fecha, y cualquier otra información relevante.
- **Recolección de veneno en los serpentarios:** Los venenos pueden ser extraídos de las serpientes de acuerdo con un cronograma establecido. Los intervalos de extracción varían entre productores y puede estar entre 2 o 3 semanas hasta cada 3 meses. Para la producción de venenos, no se deben utilizar animales que se encuentren en período de cuarentena, estado de embarazo, bajo tratamiento por algún tipo de enfermedad, lesión o mudando de piel. Se debe presentar la descripción completa del proceso de extracción del veneno. Se deberá indicar el material de envase donde se recolectará el veneno; toda vez que su adhesión a la superficie del envase puede dar lugar a pérdidas de toxinas del veneno. La OMS recomienda utilizar envases de polipropileno adicionando albúmina sérica bovina al 1%, para evitar estas pérdidas. Se debe indicar la temperatura de almacenamiento de los tubos o viales que contienen el veneno. Para obtener un lote de veneno de un tamaño representativo para la manufactura de antivenenos, sobre todo en aquellos casos donde se utilizan especies con bajos rendimientos, se puede utilizar el mismo vial de recolección durante un período de tiempo determinado, siempre que se asegure el cumplimiento de la cadena de frío. En estos casos, todas las extracciones de veneno individuales que conforman el pool deberán ser trazables. Se deberán describir todas las etapas de tratamiento de lotes de veneno como el secado (por ejemplo, por congelación o al vacío), demostrando que corresponde a un proceso bien establecido, documentado, validado, definiendo los pasos de control de calidad apropiados (por ejemplo, la determinación de humedad residual frente a los estándares establecidos). Cuando un veneno sea almacenado por un período considerable de tiempo, se debe evaluar su potencia, con el fin de asegurar que no se presentan procesos de degradación o pérdida de actividad.
- **Detoxificación del veneno:** El veneno de algunas serpientes puede causar toxicidad sistémica o local cuando se inyecta en el caballo al inicio de la inmunización; por lo que se han desarrollado técnicas de tipo físico o químico para disminuir la toxicidad del veneno como el tratamiento con aldehídos (formaldehído o glutaraldehído), hipoclorito, radiación gamma o ultravioleta y calor entre otros. En caso de que se realice algún proceso con este fin, deberá describirse completamente, asegurando que se mantiene la integridad de la toxina y de los animales utilizados durante el proceso de inmunización. Lo anterior, dado que se ha demostrado que este tipo de procesos puede generar la destrucción no solo de los sitios tóxicos sino también de los sitios antigénicos de la toxina. Por otra parte, el uso de sustancias como aldehídos puede causar efectos nocivos en los órganos de los animales (ej. hígado). La OMS recomienda realizar el proceso de inmunización con pequeñas dosis de veneno correctamente emulsionado con un adyuvante como FCA o FIA. Para antivenenos polivalentes, el fabricante debe especificar si en la inmunización se utilizó la mezcla del veneno de varios géneros y especies de serpientes o si se inmunizó cada caballo con una única especie y después se mezclaron los plasmas hiperinmunes.

b. Caracterización de los lotes de veneno:

Además de la información relacionada con la especie y subespecie, con el fin de evidenciar consistencia, el fabricante debe presentar los resultados de análisis como, por ejemplo:

- **Características bioquímicas del veneno:**
 - Concentración de proteína por gramo.
 - Escaneos o fotos de electroforesis en geles SDS-PAGE en condiciones reductoras y no reductoras de los perfiles proteicos (lote a lote de los venenos de cada especie y país de origen).

- Perfiles de cromatografía de fase reversa o exclusión de tamaño.
- Actividades toxicológicas y enzimáticas de los venenos:
 - Por ejemplo, DL50 y, dependiendo del veneno particular, actividad procoagulante in vitro, actividad proteinasa o actividad fosfolipasa A2.
- Para venenos liofilizados o desecados, análisis de humedad residual.

c. Régimen de inmunización y uso de adyuvantes: El fabricante debe presentar la información relacionada con los venenos utilizados en el proceso de inmunización, en el cual especifique los géneros y especies de los cuales proviene el veneno y ubicación geográfica de las serpientes. Adicionalmente, en el protocolo de inmunización debe indicar la dosis, uso de adyuvantes como el adyuvante completo de Freund's (FCA) o adyuvante incompleto de Freund's (FIA), sitios de inmunización y esquema de sangrado. Otras sustancias que se han evaluado como adyuvantes inmunológicos son las sales de aluminio (hidróxidos y fosfatos), bentonita y liposomas. La OMS recomienda que sólo se use FCA o FIA al inicio de la inmunización ya que se reduce la formación de granulomas en los caballos. La selección del adyuvante estará determinada por su efectividad, efectos adversos, facilidad en la producción (especialmente a gran escala) y costo. También dependerá del tipo de veneno y la experiencia del fabricante. Se debe presentar una descripción completa de la preparación de las dosis de veneno que serán utilizadas en el proceso de inmunización. Los solventes utilizados para disolver venenos que se encuentran liofilizados, deben ser estériles y encontrarse dentro de su vida útil autorizada. La condición de almacenamiento de las soluciones de veneno antes de la inmunización debe encontrarse soportada por estudios de estabilidad.

d. Inmunización de animales: Los sitios de inmunización debe realizarse en áreas cercanas a los ganglios linfáticos principales como por ejemplo el cuello o la espalda.

e. Controles en el proceso de inmunización: Este es un proceso crítico para el control de calidad de los antivenenos producidos. Cada animal inmunizado debe ser identificado por un código y los detalles de cada paso de inmunización como la fecha de inmunización, el lote de veneno usado, dosis de veneno, adyuvante o sal usada y si se presenta algún tipo de reacción o enfermedad. El fabricante debe especificar cómo realiza el monitoreo del título de anticuerpos generados en el caballo después de la inyección del veneno, antes de realizar el sangrado del animal. Este monitoreo puede realizarse mediante el uso de técnicas in vitro o in vivo mediante ensayos de neutralización de la letalidad cuando el título se estabiliza, o bien, antes de cada extracción de la sangre.

f. Recolección y control del plasma animal para fraccionamiento: Cuando el animal inmunizado ha desarrollado el título de anticuerpos necesario según especificaciones, se procede a realizar la etapa de sangrado. Se debe presentar la documentación que soporte el proceso de producción del plasma, con el fin de asegurar la trazabilidad del proceso. El animal debe encontrarse en condiciones clínicas satisfactorias y los parámetros sanguíneos y bioquímicos deben encontrarse en su rango normal. Un certificado de un veterinario u otra persona calificada debe emitirse declarando que los animales donantes fueron revisados periódicamente para asegurarse que gozaban de buena salud en el momento de recolección y durante el periodo de observación de seguimiento.

g. Recolección y almacenamiento de la sangre: El volumen de la sangre obtenida dependerá del especie y tamaño del animal inmunizado. Para realizar la extracción de la sangre, se realiza un proceso de venopunción de la vena yugular externa. El área debe estar limpia y desinfectada. Se debe indicar cuál será el material del envase utilizado para la recolección de la sangre, el cual estará debidamente etiquetado para su identificación. La bolsa de recolección contiene un anticoagulante estéril de citrato u otras preparaciones que contienen una solución de citrato fosfato dextrosa (CPD), con el fin de prolongar la duración de las células de glóbulos rojos y evitar la activación de la cascada de coagulación y la formación de coágulos. Se debe indicar el proceso de almacenamiento de las bolsas que contienen la sangre recolectada, incluyendo los intervalos de temperatura y tiempo. Se debe presentar la información relacionada con los métodos de separación del plasma hiperinmune y los componentes celulares. Si el plasma es almacenado por periodos prolongados de tiempo, se debe validar el tiempo y las condiciones de almacenamiento, con el fin de asegurar que no habrá un impacto negativo sobre la calidad del plasma, sobre el proceso de fraccionamiento o sobre la calidad, eficacia y estabilidad de antivenenos.

h. Control del plasma antes del fraccionamiento: Se deben presentar los resultados de análisis de los pools de plasma antes del fraccionamiento en aspectos como: evidencia de precipitados, hemólisis macroscópica y contaminación bacteriana (prueba de biocarga). Se debe evaluar la potencia neutralizante del plasma de partida con el fin de asegurar que la potencia del antiveneno resultante se encontrará dentro de especificaciones. Otras pruebas pueden incluir, test para sustancias pirogénicas y contenido de proteína total.

i. Purificación de inmunoglobulinas y fragmentos de inmunoglobulinas para la producción del antiveneno: Se debe presentar la descripción del proceso de fraccionamiento del plasma y de purificación incluyendo los controles en proceso, con el fin de obtener uno de los siguientes principios activos:

- Moléculas de IgG intacta.
- Fragmentos F(ab')₂
- Fragmentos Fab.

El proceso de fraccionamiento no debe afectar la actividad neutralizante de los anticuerpos, y generará un producto de características fisicoquímicas aceptables y pureza con un bajo contenido de proteínas agregadas, con adecuado rendimiento en el proceso.

3.2.S.2.3 Control de materiales

Presentar información de calidad y controles de cada material usado en el proceso de manufactura (materias primas, materiales de partida, solventes, reactivos y catalizadores), la cual debe demostrar que los materiales (incluyendo los de origen biológico) cumplen con los estándares para su uso (incluido el control de los agentes adventicios). Para materiales de origen biológico se debe incluir información del fuente, manufactura y caracterización.

Para el caso de las serpientes, deberá presentar la información completa, relacionada con la especie, la subespecie y el origen geográfico de los animales que serán utilizados en la producción del antiveneno, su control de calidad y estudios preclínicos. Además, especificar detalles del nombre científico de la especie de la serpiente (y subespecie, si aplica), la talla, edad (juvenil o adulto) de cada serpiente individual, detalles taxonómicos de cada especie y el número de animales utilizados para la preparación del lote y la fecha de recolección del veneno.

En la producción de antivenenos generalmente se utilizan además otro tipo de animales como caballos, debido a que permiten obtener grandes volúmenes de plasma. El fabricante debe proveer información relacionada al cuidado de los animales que participan en el proceso de inmunización, así como de la preparación del veneno. A continuación, se menciona la información que debe ser allegada:

Notas:

- Al respecto del cuidado veterinario y selección de los animales utilizados para la producción de antivenenos, la OMS establece que los animales deben cumplir con criterios de selección específica relacionados con la raza, el tamaño, la edad, su historia y estatus de salud y deben ser adquiridos por proveedores certificados. El uso de animales en la producción del plasma hiperinmune debe seguir estándares éticos estrictos de acuerdo con los tratados nacionales e internacionales para el uso y bienestar de animales.
- Antes que un animal sea introducido en el rebaño usado en el proceso de manufactura de antivenenos, este debe ser sometido a un periodo de cuarentena (que en la mayoría de los países se encuentra establecido entre las 6 y 12 semanas), y dependerá de la procedencia del animal. Durante este periodo se debe realizar un examen veterinario apropiado, que asegure la adecuabilidad de los animales para el ingreso al proceso.
- Cuidado veterinario, monitoreo y vacunación: Se deben especificar aspectos como el examen físico y pruebas sanguíneas (hemograma, prueba de coagulación) con test serológico de las enfermedades infecciosas que puedan afectar al animal. Así mismo, el fabricante debe especificar el esquema de vacunación contra enfermedades endémicas tales como: rabia, influenza equina, entre otras y el programa para eliminar parásitos.
- Cuando un animal es importado desde un país o región con diferentes características ecológicas, se debe realizar un periodo de aclimatación al ambiente local de 3 meses. En caso de caballos u otros equinos, la edad adecuada para el ingreso al proceso de producción de antivenenos se encuentra entre los 3 a 10 años; sin embargo, se ha evidenciado que se pueden utilizar animales de edad superior, siempre que demuestren poseer un sistema inmune satisfactorio.

3.2.S.2.4 Control de pasos críticos y sustancias intermedias

Pasos críticos: Presentar las pruebas y criterios de aceptación (con justificación, incluyendo datos experimentales) aplicados en los pasos críticos identificados en la sección 3.2.S.2.2 del proceso de manufactura, con el fin de asegurar que el proceso esté adecuadamente controlado.

Sustancias intermedias: incluir información sobre la calidad y el control de las sustancias intermedias aisladas durante el proceso de manufactura. Además, se debe de presentar datos de estabilidad que soporten las condiciones de almacenamiento.

3.2.S.2.5 Validación y/o evaluación del proceso

Presentar los resultados del estudio de validación para el proceso de manufactura incluyendo las etapas de purificación, precipitación y filtración, conforme al proceso establecido por el fabricante para el granel (previo a la etapa de formulación).

3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de manufactura

Presentar una descripción y discusión de los cambios significativos realizados en el proceso de manufactura o sitio de manufactura (si es del caso) para la producción del principio activo y que fueron ejecutados en la etapa de producción no-clínica, clínica, escalamientos, lotes piloto y si está disponible lote a escala de producción comercial.

3.2.S.3 Caracterización del principio activo**3.2.S.3.1 Elucidación de la estructura y otras características y 3.2.S.3.2 Impurezas**

Presentar información resumida sobre la estructura, actividad biológica, pureza y otras propiedades fisicoquímicas.

Además, incluir información sobre las impurezas caracterizadas para el principio activo. Puede encontrar información adicional en la Guía ICH Q3A.

3.2.S.4 Control del principio activo

Presentar un resumen de la justificación de las especificaciones.

3.2.S.4.1 Especificaciones

Presentar las especificaciones de calidad del principio activo, esto es, pruebas para el control de calidad con sus respectivos criterios de aceptación indicando las metodologías aplicables.

3.2.S.4.2 Metodologías analíticas y 3.2.S.4.3 Validación de metodologías analíticas

Presentar información referente a la descripción y validación de técnicas analíticas para el análisis del principio activo así como datos experimentales generados durante la validación como lo establecen las guías ICH Q2 (R1).

3.2.S.4.4 Análisis de lotes

Presentar un resumen de la información referente al análisis del lote como su descripción y resultados de análisis, en el cual se debe incluir al menos tres certificados de liberación de lotes del principio activo con vigencia no mayor a dos años.

3.2.S.4.5 Justificación de especificaciones

Incluir la justificación técnica y científica de los parámetros y límites establecidos en las especificaciones del principio activo.

Puede encontrar información adicional al respecto en las Guías ICH Q6B, ICH Q11,

3.2.S.5 Estándares o materiales de referencia:

Presentar la información sobre los estándares o materiales de referencia usados para el análisis del principio activo

La OMS recomienda que deben establecerse colecciones de venenos de referencia nacional que cubran todas las especies de serpiente con importancia médica en la producción de venenos. Se debe evaluar su potencia al menos anualmente, con el fin de asegurar que el estándar mantiene las especificaciones establecidas inicialmente.

Debido a las grandes variaciones en la composición del veneno incluso dentro de una sola especie, se recomienda que las colecciones de veneno de referencia nacionales se establezcan cubriendo toda la variabilidad interespecies. Se pueden utilizar estándares de referencia regional, cuando los países que se encuentran dentro del región comparten una distribución similar de serpientes venenosas.

La OMS también sugiere el uso de preparaciones de antivenenos de referencia internos, toda vez que la eficacia neutralizante del veneno, la especificidad y la pureza solo se puede comparar con antivenenos de especificidad y perfil neutralizante similar.

3.2.S.6 Sistema de envase cierre

Presentar una descripción del sistema de envase cierre, que contenga la identidad de los materiales de cada empaque primario y sus especificaciones para el principio activo o sus intermediarios. Esta últimas deben incluir una descripción e identificación (dimensiones y dibujos).

Para los empaques secundarios no funcionales (p.ej. aquellos que no proporcionan protección adicional), solo se requiere una descripción breve de los componentes. Para los empaques secundarios funcionales se debe presentar información adicional sobre sus componentes.

La idoneidad del sistema debe discutirse respecto, por ejemplo, a la elección de materiales, protección frente a humedad y luz, compatibilidad de los materiales con el principio activo, incluyendo fenómenos de adsorción o lixiviación, así como la seguridad de los materiales de construcción.

3.2.S.7 Estabilidad (Resolución 3690 del 2016)

3.2.S.7.1 Resumen de estabilidad y conclusiones

Presentar información acerca del protocolo diseñado para realizar los estudios de estabilidad del principio activo, así como el informe final del estudio donde se incluya una breve discusión de los resultados y conclusiones, el propósito de las condiciones de almacenamiento y vida útil del producto. Es importante resaltar que dicha información debe incluir los resultados de degradación forzada y condiciones de estrés.

Cuando el principio activo se requiera transportar entre plantas, se debe presentar la información que demuestre que durante el transporte del activo en granel, se mantienen las condiciones ambientales controladas de acuerdo con los estudios de estabilidad. En caso de que se empleen condiciones específicas para el transporte, se debe presentar la información correspondiente.

Puede encontrar información adicional al respecto en la serie de Guías ICH Q1A, Q1B y Q5C y en la regulación vigente sobre estudios de estabilidad.

3.2.S.7.2 Protocolo de estudios de estabilidad post aprobación y garantía de estabilidad

Presentar el protocolo de los estudios de estabilidad post aprobación y el compromiso de estabilidad del principio activo como lo establecen las guías ICH Q1A y Q5C.

3.2.S.7.3 Datos de estabilidad

Presentar los resultados de los estudios de estabilidad (p. Ej., Estudios de degradación forzada y condiciones de estrés) deben presentarse en un formato apropiado, como tabular, gráfico o narrativo. Se

debe incluir información sobre los procedimientos analíticos utilizados para generar los datos y la validación de estos procedimientos.

Para soportar la estabilidad del principio activo el informe del estudio de estabilidad deberá incluir:

- Objetivo
- Denominación común internacional del principio activo
- Forma farmacéutica: Señalar el estado en que se encuentra, líquido, liofilizado
- Condiciones de almacenamiento
- Material de envase
- Fabricante del principio activo
- Lotes sometidos al estudio
- Especificaciones que determinen la estabilidad del principio activo: como mínimo apariencia, identidad, potencia, seguridad, termoestabilidad (cuando aplique), esterilidad
- Metodología analítica a emplear
- Datos resumidos tabulados
- Conclusiones
- Bibliografía

3.2.P. Producto Terminado (PT)

3.2.P.1 Descripción y composición del PT

Presentar información referente a la composición del producto, por ejemplo, descripción de su forma farmacéutica y la identificación del nombre del antiveneno por unidad, la función de los componentes y una referencia para su estándar de calidad (monografía farmacopéica o especificaciones del fabricante). En caso de que el producto contenga un diluyente, su información debe anexarse de manera separada, y hacer una descripción del tipo de contenedor y sistema envase cierre usado para el producto y su diluyente (si es del caso).

3.2.P.2 Desarrollo farmacéutico

La sección de desarrollo farmacéutico debe contener información sobre los estudios de desarrollo realizados para establecer que la forma farmacéutica, la formulación, el proceso de manufactura, el sistema de envase cierre, los atributos microbiológicos e instrucciones de uso son apropiados para el propósito especificado en la solicitud. Los estudios descritos aquí son distintos de las pruebas de control de rutina realizadas de acuerdo con las especificaciones.

Además, en esta sección se debe identificar y describir los atributos de formulación y proceso (parámetros críticos) que pueden influir en la reproducibilidad del lote, el rendimiento del producto y la calidad del producto. Datos de respaldo y resultados de estudios específicos o literatura publicada puede incluirse o adjuntarse a la sección de desarrollo farmacéutico. También, se pueden hacer referencia a datos de apoyo adicionales a las secciones clínicas o no clínicas relevantes de la aplicación. Guías de referencia de ICH: Q6A y Q6B

3.2.P.2.1 Componentes del producto (PT)

3.2.P.2.1.1 Principio activo

Se debe analizar la compatibilidad del principio activo con los excipientes incluidos en 3.2.P.1; además, las características fisicoquímicas clave. Fórmula estructural y condensada de los principios activos.

3.2.P.2.1.2 Excipientes

La elección de los excipientes enumerados en 3.2.P.1, su concentración, sus características que puede influir en el rendimiento del producto debe discutirse en relación con sus respectivas funciones. Revisar que se presente de forma separada los excipientes de los principios activos.

3.2.P.2.2 Producto terminado

3.2.P.2.2.1 Desarrollo de la formulación

Presentar una breve descripción del desarrollo del producto terminado, tomando en consideración la vía de administración y uso.

Durante la formulación de antivenenos se ha considerado el uso de sales para el ajuste de la osmolaridad, adición de preservantes y otros excipientes que proporcionan estabilidad a la proteína.

3.2.P.2.2.2 Excesos

Cualquier exceso en las formulaciones descritas en 3.2.P.1 debe estar descrito y justificado.

3.2.P.2.2.3 Propiedades fisicoquímicas y biológicas

Presentar información sobre los parámetros relevantes que determinan el desempeño del producto como el pH, distribución del tamaño de partículas, contenido de agregados, potencia o actividad biológica, entre otros.

3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de manufactura:

Presentar la explicación para la selección y optimización del proceso de manufactura descrito en el numeral 3.2.P.3.3, en particular sus aspectos críticos. El método de esterilización debe explicarse y justificarse.

3.2.P.2.4 Sistema de envase cierre

Presentar el análisis de idoneidad del sistema de envase cierre (descrito en el numeral 3.2.P.7) utilizado para el almacenamiento, transporte (envío) y uso del medicamento. Este análisis debe considerar, por ejemplo, la elección de materiales, protección contra la humedad y la luz, compatibilidad de los materiales de construcción con la forma farmacéutica seguridad de los materiales de construcción y rendimiento (como la reproducibilidad de la dosis administrada desde el dispositivo cuando se presenta como parte del medicamento).

3.2.P.2.5 Atributos microbiológicos

En este apartado se debe evaluar información acerca de los atributos microbiológicos de la forma farmacéutica, incluyendo la justificación para la selección y eficacia de sistemas de preservación en productos que contienen agentes preservantes antimicrobianos. Para productos estériles, se debe evaluar la integridad del sistema envase cierre para prevenir la contaminación microbiana.

3.2.P.2.6 Compatibilidad

Presentar la información que soporte la compatibilidad del producto con los diluentes de reconstitución (cuando se trate por ejemplo de antivenenos liofilizados) o con dispositivos de dosificación (si es el caso).

3.2.P.3 Manufactura

3.2.P.3.1 Fabricante (s)

Indicar el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, y cada sitio de producción propuesto o instalación involucrada en la manufactura.

También se debe presentar la información de cada sitio encargado de los análisis de control de calidad (materias primas y producto terminado) y estabilidad.

3.2.P.3.2 Formula del lote

Se debe evaluar la formula del lote que incluye una lista de todos los componentes de la forma farmacéutica a ser usada en el proceso de manufactura, sus cantidades y sus excesos y una referencia de sus estándares de calidad.

3.2.P.3.3 Descripción del proceso de manufactura y controles en proceso

Presentar un diagrama de flujo que indique los pasos del proceso y muestre donde los materiales entran en el proceso, los pasos y puntos críticos en los que se controla el proceso.

Se debe justificar la adición de sustancias preservantes en el producto terminado y nunca debe sustituir aspectos de las buenas prácticas de manufactura. Los antimicrobianos comúnmente usados en la producción de antivenenos son fenol y cresoles. La concentración del preservante debe ser validada por cada laboratorio fabricante basado en ensayos para determinar su eficacia y teniendo en cuenta que pueden degradarse con el tiempo y perder su efectividad. En la manufactura de antivenenos, no se recomienda el uso de preservante que contengan mercurio.

Los antivenenos pueden encontrarse como preparaciones en forma líquida o liofilizados. Las preparaciones liofilizadas usualmente se pueden almacenar a temperaturas que no excedan los 25°C y son distribuidas principalmente en regiones tropicales del mundo donde no es posible asegurar el mantenimiento de la cadena de frío. Por lo tanto, la operación de liofilización se considera crítica; toda vez que el desarrollo de protocolos inadecuados de liofilización puede inducir la precipitación y desnaturalización de las proteínas, así como la formación de agregados, alteración en la estabilidad y reconstitución del producto.

Se deben identificar las pruebas intermedias y los controles finales del producto. Deberá presentar una descripción narrativa del proceso de manufactura, incluida la identificación del envase. También se debe proporcionar la secuencia de pasos realizados y la escala de producción. Los procesos o tecnologías de operaciones de empaque y envase que afectan directamente la calidad del producto deben describirse con un mayor nivel de detalle.

Los pasos en el proceso deben tener los parámetros de proceso apropiados identificados, como tiempo, temperatura o pH. Los rangos numéricos para los pasos críticos deben justificarse en la Sección 3.2.P.3.4. En los casos donde sea necesario, se deben establecer las condiciones ambientales. Las propuestas para el reprocesamiento de materiales deben estar justificadas. Cualquier dato para apoyar esta justificación debe ser referenciado o archivado en esta sección (3.2.P.3.3).

El proceso de producción debe ser optimizado para minimizar o remover de manera consistente agentes adventicios y tóxicos además de otras impurezas.

3.2.P.3.4 Controles de pasos críticos y sustancias intermedias

Pasos críticos: se deben proporcionar pruebas y criterios de aceptación (con justificación, incluidos los datos experimentales) realizados en los pasos críticos identificados en 3.2.P.3.3 del proceso de manufactura, para garantizar que el proceso esté controlado.

Sustancias intermedias: se debe proporcionar información sobre los controles de calidad de las sustancias intermedias del proceso de manufactura.

3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso

Presentar la descripción, documentación y resultados de los estudios de validación y/o evaluación para pasos críticos o ensayos críticos utilizados en el proceso de manufactura (por ejemplo, validación del proceso de esterilización).

Se debe presentar la validación incluyendo las etapas de formulación, llenado, envase y cierre, en al menos tres lotes a escala industrial.

3.2.P.4 Especificaciones de los excipientes

3.2.P.4.1 Especificaciones

Presentar las especificaciones de los excipientes. Debe ser proporcionada una lista completa de los elementos utilizados en la manufactura del producto. Esta lista debe incluir todos los ingredientes utilizados en las etapas de manufactura, independientemente de si se someten a cambios o se eliminan durante el proceso.

Estos elementos o sustancias deben ser identificados por nombres establecidos o nombres químicos completos. Conforme a los lineamientos establecidos en el Decreto 386 del 2018, para todas las materias primas se deberán aportar los certificados analíticos emitidos por fabricantes y proveedores.

3.2.P.4.2 Metodologías analíticas

Presentar las metodologías analíticas utilizadas para analizar los excipientes, según corresponda.

Puede encontrar información adicional al respecto en la Guía ICH Q2.

3.2.P.4.3 Validación de las metodologías analíticas

Presentar la o las validaciones metodologías analíticas utilizadas para analizar los excipientes, según corresponda, incluyendo los datos experimentales de los procedimientos analíticos utilizados para analizar los excipientes.

Puede encontrar información adicional al respecto en las Guías ICH Q2 y Q6B

3.2.P.4.4 Justificación de las especificaciones

En caso de que aplique, presentar la justificación de las especificaciones propuestas para el o los excipientes.

Puede encontrar información adicional al respecto en las Guías ICH Q3C y Q6B

3.2.P.4.5 Excipientes de origen humano o animal

En esta sección se debe presentar información referente a agentes adventicios (fuente, especificaciones, descripción de la prueba realizada, datos de seguridad viral). (ICH Q5A, Q5D, Q6A y Q6B).

En el caso de materias primas (principios activos, excipientes e intermediarios de manufactura) de posible origen animal, se debe establecer claramente el origen de estas y de ser necesario debe presentar certificado del proveedor o de la autoridad sanitaria del país, en donde se establezca la ausencia de agentes infecciosos y/o patógenos como la Encefalitis Espongiforme Bovina.

3.2.P.4.6 Nuevos Excipientes

Para los nuevos excipientes se debe presentar la información detallada respecto a la manufactura, caracterización y controles con referencias que soporten los datos de seguridad (clínicos y no clínicos).

3.2.P.5 Control del PT

3.2.P.5.1 Especificaciones

Presentar información sobre las especificaciones, los límites de aceptación y las metodologías analíticas utilizadas para evaluar la seguridad, identidad, pureza y potencia, así como la consistencia lote a lote. En caso de que el producto contenga algún diluyente, se deben presentar sus respectivas especificaciones. Es importante que las pruebas realizadas sean adecuadas para la forma farmacéutica del medicamento y para el principio activo. Además, tener en cuenta lo siguiente:

- Productos farmacopéicos: El interesado debe relacionar la farmacopea oficial para Colombia y su edición, de donde se toma la monografía para el análisis del producto. El fabricante deberá realizar todas las pruebas descritas en la farmacopea oficial escogida.
- Productos no farmacopéicos: Se aceptará la metodología analítica establecida por el fabricante del medicamento.

Para los antivenenos, se deben evaluar las siguientes características biológicas, físicas y químicas:

- Apariencia
- Solubilidad (en caso de liofilizados)
- Humedad residual (para liofilizados)
- Volumen extraíble
- Osmolaridad
- Concentración de proteína
- Pureza e integridad de la inmunoglobulina
- Distribución de tamaño molecular
- Esterilidad
- Concentración de excipientes (cloruro de sodio) y conservantes
- Cumplimiento de especificaciones en el contenido de agregados (conservantes)
- Límite de pirógenos y/o determinación de endotoxinas bacterianas
- pH
- Eficacia neutralizante de la letalidad del veneno
- Pruebas de identidad

El ensayo de eficacia neutralizante determina la capacidad del antiveneno para neutralizar el veneno específico. Esto incluye calcular la DL50 (dosis letal del veneno) y la DE50 (dosis efectiva del antiveneno necesaria para neutralizarlo).

Además, se deben establecer límites para residuos de reactivos usados en la precipitación y purificación, asegurando su eliminación durante la diafiltración. Estos análisis pueden omitirse en la liberación rutinaria si el proceso está validado para su eliminación.

Puede encontrar información adicional en las Guías ICH Q6B y Q6A.

3.2.P.5.2 Metodología de análisis y 3.2.P.5.3 Validación de metodología de análisis

Presentar la descripción y validación de los procedimientos analíticos usados para el análisis del Producto Terminado incluyendo datos experimentales como lo establece las Guías ICH Q2 y Q6B.

Presentar la validación del o las metodologías analíticas (p.ej. valoración, disolución, esterilidad, endotoxinas, etc.) empleadas para el análisis del producto terminado incluyendo datos experimentales.

Para los productos farmacopéicos, se debe presentar el o los informes de verificación de las respectivas metodologías de análisis. Para los análisis microbiológicos (p.ej., esterilidad y endotoxinas), en todos los casos se debe presentar la respectiva validación, considerando que el desarrollo es específico para cada producto.

3.2.P.5.4 Análisis de lote

Incluir resultados de al menos tres lotes para demostrar la consistencia del proceso.

Presentar una descripción del lote y los resultados de análisis, en el cual se debe incluir al menos tres certificados de liberación de lotes de producto terminado con vigencia no mayor a dos años, para demostrar la consistencia del proceso. Lo mencionado previamente de acuerdo con lo establecido en las Guías ICH Q3B, Q3C y Q6B.

3.2.P.5.5 Caracterización de impurezas

Presentar la información sobre la caracterización de las impurezas, si no se ha presentado anteriormente en la sección "3.2.S.3.2 Impurezas" o cuando se encuentren impurezas asociadas a la forma farmacéutica que no fueron consideradas en el análisis del principio activo.

Puede encontrar información adicional al respecto en las Guías ICH Q3B, Q3C, Q3D y Q6A.

3.2.P.5.6 Justificación de las especificaciones

Presentar la justificación técnica y científica de las especificaciones establecidas para el producto terminado.

Puede encontrar información adicional al respecto en las Guías ICH Q3B, Q3C, Q3D y Q6A.

3.2.P.6 Estándares o materiales de referencia

Presentar información del estándar o materiales de referencia usados para las pruebas del producto terminado como lo establece la Guía ICH Q6B.

3.2.P.7 Sistema de envase cierre

Se debe presentar información acerca de la idoneidad del sistema envase cierre usado para el almacenamiento, transporte y uso del producto terminado, considerando la elección de materiales, protección del humedad y luz, la compatibilidad de los materiales con la forma farmacéutica (incluyendo adsorción y lixiviación), seguridad de los materiales y la elaboración (como la reproducibilidad de la dosis).

En este apartado se debe presentar una descripción del sistema envase cierre, incluyendo la identidad de los materiales de cada componente del empaque primario y su especificación, la cual debe incluir descripción e identificación (dimensiones críticas con dibujos), así como los métodos no farmacopéicos (con validación). Para los componentes del empaque secundario no funcionales (aquellos que no proporcionan protección adicional) solo se debe de presentar una breve descripción, sin embargo, para los componentes del empaque secundario funcionales se debe de presentar la descripción de sus componentes.

3.2.P.8 Estabilidad

3.2.P.8.1 Resumen de estabilidad y conclusiones

Incluir información acerca del protocolo seguido para realizar los estudios de estabilidad del producto terminado, considerando:

- Resumir los estudios realizados, protocolos y resultados.
- Especificar condiciones de almacenamiento, vida útil y estabilidad en uso.
- La OMS recomienda evaluar la estabilidad sin refrigeración ($<30^{\circ}\text{C}$).
- Los estudios deben ser en tiempo real, aunque pueden incluirse datos acelerados para evaluar el perfil de estabilidad del antiveneno, su proceso de degradación, sin sustituir los resultados del estudio de estabilidad natural en tiempo real.
- Incluir parámetros clave: potencia neutralizante, turbidez, contenido de agregados, y todos aquellos parámetros que puedan verse afectados durante la etapa de almacenamiento.
- Para productos que requieren cadena de frío (2°C – 8°C), demostrar su manejo durante transporte/almacenamiento.
- Cumplir con la Resolución 3690 de 2016 (Guía de estabilidad para biológicos).

Cuando el granel producto terminado se requiera transportar entre plantas, se debe presentar la información que demuestre que, durante el transporte se mantienen las condiciones ambientales controladas de acuerdo con los estudios de estabilidad. En caso de que se empleen condiciones específicas para el transporte, se debe presentar la información correspondiente. En el caso de productos multidosos o productos que requieran dilución o reconstitución antes del uso, se debe presentar la información de estudios de estabilidad en uso de acuerdo con la regulación vigente. En el caso de productos multidosos o productos que requieran dilución o reconstitución antes del uso, se debe presentar la información de estudios de estabilidad en uso de acuerdo con la regulación vigente.

Cuando el principio activo se requiera transportar entre plantas, se debe presentar la información que demuestre que, durante el transporte del activo en granel, se mantienen las condiciones ambientales controladas de acuerdo con los estudios de estabilidad. En caso de que se empleen condiciones específicas para el transporte, se debe presentar la información correspondiente.

3.2.P.8.2 Protocolo de estabilidad posaprobación y compromiso de estabilidad

Presentar información acerca del protocolo de los estudios de estabilidad posaprobación y el compromiso de estabilidad del producto terminado como lo establecen las guías ICH Q1A y ICH Q5C.

3.2.P.8.3 Datos de estabilidad (Resolución 3690 del 2016)

Los resultados de los estudios de estabilidad deben presentarse en un formato apropiado (por ejemplo, tabular, gráfico, narrativo). Se debe incluir información sobre los procedimientos analíticos utilizados para generar los datos y la validación de estos procedimientos. Además de lo mencionado, el informe debe considerar aspectos como:

- Objetivo
- Denominación común internacional del principio activo
- Forma farmacéutica
- Presentación comercial
- Material de envase
- Condiciones de almacenamiento
- Fabricante del producto terminado
- Lotes sometidos al estudio
- Tamaño de los lotes sometidos a estudio
- Especificaciones que determinen la estabilidad del producto terminado: como mínimo deberá incluirse apariencia, identidad, potencia, seguridad, termoestabilidad (cuando aplique), esterilidad.
- Metodología analítica a emplear
- Datos resumidos tabulados
- Conclusiones
- Bibliografía

3.2.A APENDICES

3.2.A.1 Equipos y plantas

Presentar un diagrama que ilustre el flujo de la manufactura incluyendo el movimiento de materias primas, personal, residuos y productos intermedios dentro y fuera de la manufactura, la información debe ser presentada con respecto a las áreas adyacentes o edificios que pueden ser motivo de preocupación para mantener la integridad del producto. La información sobre todos los productos desarrollados y fabricados en las mismas áreas, además se debe de presentar una descripción de los equipos que tienen contacto con el producto (dedicado o multiuso), información sobre la limpieza, preparación, esterilización y almacenamiento del equipo y materiales también es necesario que se incluya en los procedimientos, también es importante que se agregue información de las características del diseño del instalación (clasificación de áreas) para la prevención de contaminación cruzada de áreas y equipos donde se operan las preparaciones de bancos celulares y manufactura de productos.

3.2.A.2 Evaluación de seguridad de agentes adventicios

Presentar información que evalúe el riesgo con respecto a la posible contaminación con agentes adventicios.

a. Para los agentes adventicios no virales: Deberá proporcionarse información detallada sobre la prevención y el control de agentes adventicios no víricos (por ejemplo, agentes de encefalopatía espongiforme transmisibles, bacterias, micoplasma, hongos). Esta información puede incluir, por ejemplo, la certificación y/o pruebas de materias primas y excipientes, y el control del proceso de producción, según sea apropiado para el material, proceso y agente.

b. Para los agentes adventicios virales: En esta sección se debe proporcionar información detallada de los estudios de evaluación de la seguridad viral. Los estudios de evaluación viral deben demostrar que los materiales utilizados en la producción son considerados seguros y que los enfoques utilizados para probar, evaluar y eliminar los riesgos potenciales durante la manufactura son adecuados. El solicitante debe referirse a Q5A, Q5D y Q6B para mayor orientación.

c. Materiales de origen biológico: Se debe proporcionar información esencial para evaluar la seguridad viral de los materiales de origen animal o humano

Se debe demostrar la contribución de los procesos de producción hacia la inactivación o remoción de contaminación viral potencial.

3.2.R Información para Colombia

3.2.R.1 Validación de cadena de frío

En este apartado se debe de presentar la información referente a la validación de la cadena de frío de acuerdo con lo establecido en la Resolución 3690 de 2016 Artículo 3, Parágrafo 1. Los medicamentos biológicos que requieren cadena de frío deben presentar los documentos que soporten la validación de la Cadena de Frío.

3.2.R.2 Dispositivos médicos

Presentar la información de evaluación de los factores asociados con el desempeño funcional del dispositivo, considerando aspectos como dosificación (precisión y exactitud de la dosis), funcionalidad mecánica, método de administración, factores fisiológicos de la población objetivo, etc. Se debe simular, tanto como sea posible, las condiciones reales de uso del producto con el dispositivo, teniendo en cuenta las condiciones de uso (p.ej., agitación, cambios súbitos de temperatura, etc.).

Se debe garantizar que se mantiene la consistencia de la dosis entregada desde la liberación del producto hasta el final de su vida útil.

Los dispositivos médicos que acompañen las presentaciones solicitadas deberán estar incluidos en el certificado de producto farmacéutico (CVL) o contar con el registro sanitario otorgado por el INVIMA en Colombia, de acuerdo con las características del dispositivo.

3.2.R.3 Documentos específicos adicionales

Esta sección es de diligenciamiento opcional y puede ser utilizada por el interesado para incluir información técnica adicional que considere necesaria para soportar la solicitud del trámite, como por ejemplo evidencia de literatura científica o declaraciones específicas sobre algún tema particular de la solicitud.

3.2.R.4 Archivos maestros y certificados de idoneidad

Esta sección puede ser utilizada por el interesado para incluir información técnica adicional, que soporte ítems de calidad relacionados con la manufactura del principio activo y producto terminado.

3.2.R.5. Demostración de comparabilidad

3.2.R.5.2 Demostración de la comparabilidad (con el mismo producto)

En esta sección se deberá incluir el ejercicio de comparabilidad entre el medicamento y ese mismo medicamento cuando se realicen cambios en su proceso de manufactura que puedan afectar la calidad, seguridad y eficacia del producto, teniendo en cuenta no solo los estudios de caracterización del principio activo, sino también la validación del proceso de fabricación, así como los controles en proceso y los datos de estabilidad.

La determinación de la comparabilidad puede basarse en una combinación de pruebas analíticas, ensayos biológicos y, en algunos casos, datos no clínicos y clínicos. Si un fabricante puede garantizar la comparabilidad únicamente mediante estudios analíticos, no se requieren estudios no clínicos o clínicos con el producto posterior al cambio. Sin embargo, cuando no se ha establecido la relación entre atributos de calidad específicos y la seguridad y eficacia, y se observan diferencias en los atributos de calidad entre el producto previo al cambio y el posterior al cambio, podría resultar apropiado incluir una combinación de estudios de calidad, no clínicos y/o clínicos en el ejercicio de comparabilidad, en cuyo caso, deberá aportar dichos estudios en los módulos de seguridad y eficacia respectivos.

La información a presentar podrá ajustarse a los lineamientos de la Resolución 2950 de 2019 y la Guía ICH Q5E "COMPARABILITY OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS SUBJECT TO CHANGES IN THEIR MANUFACTURING PROCESS".

C. BIOLÓGICOS/BIOTECNOLÓGICOS

Para las solicitudes de registro sanitario de medicamentos derivados del plasma humano (hemoderivados), como parte del proceso de estudio, la Oficina de laboratorios (Físicoquímico, biológico y microbiológico) evaluará las secciones 3.2.S.2.2, 3.2.P.2.3, 3.2.P.2.5, 3.2.P.3.3, 3.2.P.5.2 y 3.2.P.5.3. Sobre esta documentación se emitirá un concepto en la sesión de estudio del Sala conjunta, por lo tanto, es relevante que la información se encuentre completa y detallada (p. ej. metodologías analíticas).

Recuerde que antes de realizar la comercialización y/o distribución en el país de estos productos, se debe surtir el proceso de liberación de lotes, información que podrá ser consultada en el documento "Guía de liberación de lotes de vacunas, hemoderivados y sueros de origen animal", expedida por la Oficina de laboratorios y control de calidad del Invima, la cual se encuentra publicada en la página web del Instituto.

3.1 Tabla de contenido

Incluir la tabla de contenido con la información presentada para el Módulo 3.

3.2. Desarrollo del módulo

3.2.S. Principio activo

3.2.S.1 Información general

La información de esta sección se debe presentar para cada principio activo que contenga el producto objeto de evaluación.

3.2.S.1.1 Nomenclatura

Presentar información sobre la nomenclatura del ingrediente farmacéutico activo, por ejemplo, alguna clasificación internacional o la categorización realizada por el fabricante.

3.2.S.1.2 Estructura

Presentar la fórmula estructural, incluyendo la estereoquímica relativa y absoluta, la fórmula molecular y la masa molecular relativa. Adicionalmente, para los productos biotecnológicos, se debe presentar el esquema de la secuencia de aminoácidos, indicando los sitios de glicosilación u otras modificaciones postraduccionales.

3.2.S.1.3 Propiedades generales

Presentar la información sobre las propiedades fisicoquímicas y otras propiedades relevantes del principio activo incluido el tamaño de las partículas y componente activo, según corresponda y la actividad biológica para los productos biotecnológicos.

3.2.S.2 Manufactura del principio activo

3.2.S.2.1 Información del o los fabricantes

Presentar el nombre, dirección y responsabilidades de cada fabricante.

3.2.S.2.2 Descripción del proceso de manufactura y controles del proceso

Verificar y revisar los procesos de obtención del principio activo biológico o biotecnológico. El proceso debe incluir los pasos detallados de manufactura, los controles en proceso en cada etapa y los pasos intermedios de manufactura. Además, los controles en proceso que el fabricante establezca deberán ser adecuados para el tipo de proceso y del principio activo. El fabricante debería definir claramente la magnitud de los límites de tolerancia para cada control en proceso realizado.

Durante el proceso de obtención del principio activo el fabricante deberá verificar la ausencia de sustancias extrañas provenientes del proceso de manufactura como agentes precipitantes, purificantes, detergentes, ácidos nucleicos, proteínas extrañas (por ejemplo, proteínas de la célula hospedera o de la resina usada en la cromatografía de afinidad) etc. En este sentido, el proceso de obtención del principio activo deberá garantizar la eliminación y ausencia tanto las impurezas mencionadas anteriormente como de agentes patógenos (bacterias, virus y priones).

Adicional se debe tener en cuenta lo siguiente:

a. Definición de Lote y Escala: Se debe presentar una explicación del sistema numérico y tamaño o escala del lote.

b. Cultivo Celular y Cosecha: Se debe incluir un diagrama de flujo del proceso de manufactura desde el inóculo (WCB) hasta la cosecha (operaciones unitarias), incluyendo los pasos intermedios. Información relevante para cada etapa como niveles de duplicación celular, concentración celular, volumen, pH, tiempo de cultivo, tiempos de espera y temperatura; además, se deben incluir los pasos críticos e intermediarios junto con las especificaciones establecidas (ver sección de Controles de Pasos Críticos e Intermediarios). También, se deberá adjuntar información relacionada con la composición del medio de cultivo y los aditivos (ver sección Control de Materiales), los principales equipos (ver sección Instalaciones y Equipos), las pruebas de los controles en proceso y los parámetros operacionales. Por último, proporcionará información del procedimiento empleado para la transferencia de material entre las etapas, equipos, áreas y edificios y las condiciones de transporte y almacenamiento.

c. Purificación y Reacciones de Modificación: Se debe presentar un diagrama de flujo de los pasos de purificación desde que se colecta del crudo celular hasta el llenado del principio activo. Adicionalmente, se describirá en detalle los métodos usados en el proceso de extracción y purificación del principio activo donde se evaluará la capacidad para la eliminación de agentes adventicios virales y no virales, ácidos nucleicos y materiales antigénicos indeseados. En caso de que se empleen métodos cromatográficos, como la cromatografía de afinidad basada en anticuerpos monoclonales, se debe garantizar que no quedará material residual propio del método de purificación utilizado. De igual forma, se presentarán los pasos del proceso, los productos intermedios e información relevante de cada etapa (volumen, pH, tiempo de procesamiento crítico, tiempos de espera, temperatura, perfiles de elución y selección de la fracción, almacenamiento de la fracción, si aplica), así como de los pasos críticos, buffers y otros reactivos. El fabricante debe investigar y validar a fondo la capacidad y habilidad de purificación del método utilizado, principalmente enfocado a la remoción viral. En los estudios con lotes piloto deben realizarse pruebas con un grupo de virus cuidadosamente seleccionado que exhiban características similares a los posibles agentes de contaminación del principio activo dentro del proceso de biosíntesis (desafío al proceso de purificación). Además, se debe presentar información técnica sobre los materiales de purificación como membranas y resinas (condiciones de uso y re-uso), así como los reportes de validación de limpieza y regeneración de dichos materiales. Por otra parte, para cada paso del proceso se incluirán los controles en proceso y los parámetros operacionales con sus criterios de aceptación, además de los equipos y los intermediarios. También, se presentarán los procedimientos de reprocesamiento de

cualquier intermediario o del principio activo con los criterios establecidos para ello (ver sección Validación del Proceso y Evaluación). Finalmente, se reportará información sobre los procedimientos para la transferencia de material entre las etapas, equipos, áreas, edificios y las condiciones de transporte y almacenamiento. Llenado, almacenamiento y transporte: Se debe presentar una descripción del proceso de llenado para el principio activo, controles en proceso, incluyendo los análisis de los controles en proceso y evaluación de parámetros operacionales. El sistema de envase y cierre y las condiciones de almacenamiento para el principio activo, deben ser descritas.

d. Productos obtenidos a partir de fluidos o tejidos biológicos (ej. enzimas): Se debe presentar el diagrama de flujo del proceso de manufactura del IFA y la descripción narrativa y secuencial del proceso, que debe incluir los siguientes apartados pero no limitarse a estos: materias primas, solventes, sustancias activadoras como proteasas y otros reactivos, identificación de pasos críticos, controles en proceso, equipos y condiciones operativas (por ejemplo, temperatura, presión, pH, concentración, fuerza iónica, tiempo); todos estos deben reflejar un lote a escala comercial. Los pasos de reprocesamiento deben ser identificados y justificados. Para el principio activo obtenida a partir de tejidos de tipo animal como la pancreatina o la heparina, se debe describir el proceso de extracción y purificación de los materiales de partida de origen animal, con el fin de asegurar la reducción de la carga microbiológica y otras impurezas potenciales.

e. Hemoderivados:

Plasma humano para fraccionamiento: Corresponde a la sección líquida restante de la sangre humana, posterior a la separación de los elementos celulares de la sangre recolectada en un receptáculo que contiene un anticoagulante, en cuyo caso puede realizarse por procesos continuos de filtración o centrifugación de sangre anticoagulada mediante un proceso de aféresis. El plasma final es usado en los procesos de manufactura de los productos hemoderivados. La descripción del proceso de manufactura para los ingredientes farmacéuticos activos provenientes de plasma humano, debe incluir la información relacionada con la obtención del plasma para fraccionamiento (material de partida) y la etapa de congelamiento del plasma. La congelación es una etapa en el proceso de manufactura fundamental, puesto que tiene un impacto importante en aspectos de calidad del plasma para fraccionamiento, en particular relacionado con el contenido de factor VIII. Se deben tener en cuenta varios aspectos, dentro del etapa de congelamiento del plasma para fraccionamiento, los cuales deben ser evaluados (tiempo de mantenimiento del plasma, tasa de congelación y tiempo de congelación, condiciones de congelamiento, impacto de los contenedores y equipos). Para estos productos, es importante asegurar que el proceso de manufactura esta correctamente establecido para impedir la introducción de microorganismos. En cuanto, al plasma hiper – inmune para la producción de inmunoglobulinas con actividades específicas, debe incluirse información detallada sobre el proceso de inmunización de los donadores. La organización mundial de la salud, ha establecido recomendaciones para realizar este tipo de inmunizaciones, que pueden ser revisadas en el documento: *Annex 2: Requirements for collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives WHO Technical Report Series, No. 840, 1994 y el Annex 4: Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation WHO Technical Report Series, No.941, 2007.*

3.2.S.2.3 Control de Materiales

Presentar información de calidad y controles de cada material usado en el proceso de manufactura (materias primas, materiales de partida, solventes, reactivos y catalizadores), la cual debe demostrar que los materiales (incluyendo los de origen biológico) cumplen con los estándares para su uso (incluido el control de los agentes adventicios). Para materiales de origen biológico se debe incluir información del fuente, manufactura y caracterización (ver sección Evaluación de Seguridad de Agentes Adventicios), en caso de ser de origen animal deberán presentar los certificados de BSE/TSE.

a. Hemoderivados:

Plasma Master File: la calidad y seguridad de los productos derivados del plasma humano depende tanto del material de origen como de los procesos de manufactura posteriores, por lo tanto, la recolección, pruebas, procesamiento, almacenamiento y transporte del plasma humano, son los principales factores que se deben evaluar en la manufactura de este tipo de productos. Se debe presentar información relacionada con los centros o establecimientos en los cuales se realiza la recolección del plasma incluyendo datos epidemiológicos sobre las infecciones transmisibles en sangre. Así mismo se debe incluir información sobre los lugares donde se llevan a cabo las pruebas de las donaciones de sangre y los plasma pools, información sobre la calidad y seguridad del plasma (evaluación de agentes infecciosos), información de marcadores virales en los plasmas pools, con sus métodos y respectivas validaciones. También, se proporcionarán las características técnicas de las bolsas para recolección del plasma, incluyendo la información sobre soluciones anticoagulantes. Igualmente, se debe incluir información sobre la caracterización del plasma pool, presentando una breve descripción del proceso de preparación del plasma, proceso de descongelamiento, inspección visual de bolsas individuales, información sobre el tamaño en número de donaciones y en litros, así como sobre los procesos de muestreo y las pruebas realizadas. Además, deberá referenciar la información sobre almacenamiento, el transporte del plasma, los tiempos de mantenimiento y los procesos de cuarentena del plasma. Para consultar toda la información relacionada con el documento Plasma Master File (PMF), podrá revisar documentos técnicos como, por ejemplo: Guideline on the scientific data requirements for a Plasma Master File (PMF) Revisión 1 del EMA.

b. Productos obtenidos a partir de fluidos o tejidos biológicos (ej. enzimas): Los animales a partir de los que se deriva el principio activo, deben cumplir con los requisitos de salud animal adecuados para consumo humano, para lo cual deberán presentar la siguiente documentación soporte:

- Certificado de origen indicando la especie animal y la lista de los países o regiones donde son originarias las materias primas recolectadas.
- Información sobre el número de aprobación/autorización de la autoridad competente y la dirección completa del sitio de manufactura del principio activo.
- Una declaración que indique que las materias primas de origen animal destinadas para procesamiento farmacéutico fueron recolectadas y entregadas bajo la supervisión de las autoridades responsables/competentes.
- Una declaración que indique que, durante el transporte, el material animal puede ser identificado como subproductos animales para propósitos farmacéuticos mediante documentación apropiada de acuerdo con los reglamentos legales correspondientes, tales como certificados de salud animal expedidos por veterinarios oficiales o documentación técnica de comercio.
- Una declaración que indique que los animales y sus tejidos fueron sometidos a una inspección de conformidad con la legislación vigente correspondiente y que se les declaró adecuados para consumo humano, o que no se detectaron señales visibles de enfermedades transmisibles a humanos o animales al momento de la matanza, junto con los resultados de los análisis realizados para su contención y detección.
- Seguridad Viral: información acerca del análisis y control de agentes infecciosos adventicios desde obtención, depuración y análisis.

c. Productos obtenidos por biotecnología:

- Presentar información referente a la descripción del vector, la estrategia de expresión y el análisis de la expresión del constructo en las células usadas para la producción de proteínas derivadas de DNA recombinante como lo establece la guía ICH Q5B.
- Presentar información referente a fuente, historia generación y caracterización de los sustratos celulares usados en la producción de estos productos, establecimiento del Banco celular maestro (MCB) y Banco celular de trabajo (WCB), condiciones de almacenamiento, pruebas de viabilidad, pruebas de estabilidad del gen durante el almacenamiento, estabilidad del gen durante la producción, pruebas de seguridad durante el almacenamiento, pruebas de cariotipo y tumorigenicidad entre otras, como lo establece la guía ICH Q5D.
- Presentar la información relacionada con la evaluación de la seguridad viral en las líneas celulares de origen humano o animal como lo establece la guía ICH Q5A

3.2.S.2.4 Control de pasos críticos y sustancias intermedias

Pasos críticos: Presentar los análisis y criterios de aceptación (con justificación, incluyendo datos experimentales) aplicados en los pasos críticos identificados en la sección 3.2.S.2.2 del proceso de manufactura, con el fin de asegurar que el proceso esté adecuadamente controlado.

Sustancias intermedias: incluir información sobre la calidad y el control de las sustancias intermedias aisladas durante el proceso de manufactura. Además, se debe de presentar datos de estabilidad que soporten las condiciones de almacenamiento.

3.2.S.2.5 Validación y/o evaluación del proceso

Presentar información sobre la validación del proceso de manufactura y/o estudios de evaluación del llenado aséptico y esterilización. La información debe demostrar que el proceso de manufactura (incluyendo el reproceso) es adecuado para el propósito de manufactura y para justificar la selección de controles críticos del proceso (parámetros operacionales y pruebas en proceso) y sus límites para los pasos críticos en la manufactura (Cultivo Celular, Cosecha, Purificación y Modificación). Además, debe presentarse el protocolo de validación, los resultados, la estadística aplicada a los datos, el análisis y conclusiones. Los procedimientos analíticos y su validación deben ser relacionados o dar una parte de la justificación de la selección de controles y criterios de aceptación.

3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de manufactura

Presentar información referente a la historia del desarrollo del proceso de manufactura, así como una descripción de cambios realizados a la manufactura de lotes del principio activo, los cuales debe estar explicados y justificados.

También se debe presentar información relevante sobre la manufactura de lotes del principio activo durante el desarrollo como número de lote, escala de manufactura y uso (estabilidad, estudios no clínicos y material de referencia) referentes al cambio. La importancia del cambio debe ser evaluada para determinar su impacto en la calidad del producto, en cuyo caso se recomienda un análisis comparativo que puede incluir resultados de los estudios clínicos y no clínicos.

3.2.S.3 Caracterización del principio activo

3.2.S.3.1 Elucidación de la estructura y otras características y 3.2.S.3.2 Impurezas

Presentar la descripción del producto, así como de las sustancias relacionadas al mismo. Un resumen de las propiedades generales, características y datos de caracterización (estructura primaria, estructura de orden superior del proteína y actividad biológica), cuando aplique según el tipo de molécula. También, debe proporcionar información sobre las impurezas del proceso de manufactura e impurezas de degradación, así como los criterios de aceptación para cada impureza o para el total. Además, se debe presentar la información correspondiente a los niveles de impurezas de cada lote del principio activo usado para estudios no clínicos, estudios clínicos y lotes de producción para comercialización; con esto se debe aclarar cómo son calificados los límites de impurezas permitidos.

La identidad, pureza, potencia y estabilidad del principio activo debe establecerse tanto al final del proceso de biosíntesis como en el producto terminado. Los tipos de pruebas necesarias y el grado de pureza esperado dependerán de varios factores, incluyendo la naturaleza y el uso deseado del producto, el método de producción y purificación, y la experiencia obtenida en la producción de varios lotes del principio activo.

La caracterización de un producto biotecnológico o biológico debe incluir, pero no limitarse a los siguientes apartados: (i) determinación de las propiedades fisicoquímicas; (ii) evaluación de la actividad biológica; (iii) identificación de las propiedades inmunoquímicas; (iv) evaluación de la pureza e identificación de las impurezas. Para ello, es necesario usar un conjunto de métodos analíticos sensibles, específicos y robustos, que permitan establecer con alto grado de certeza cada uno de sus atributos. Los criterios de aceptación deben ser establecidos y justificados con base en los datos obtenidos de los lotes utilizados en estudios preclínicos y/o estudios clínicos, de los datos de los lotes utilizados para la demostración de consistencia en la manufactura y datos de los estudios de estabilidad, y los datos pertinentes para el desarrollo.

Generalmente se realiza una amplia caracterización en la fase de desarrollo y, en caso de ser necesario, a raíz de cambios significativos en el proceso. Las nuevas tecnologías de análisis y las modificaciones de las existentes se están desarrollando constantemente y deben ser utilizadas cuando sea apropiado.

Presentar información sobre el principio activo, tal como: (a) estructura primaria (secuencia de aminoácidos); (b) estructura secundaria, es decir, presencia de hojas plegadas β o hélices α ; (c) estructuras de orden superior (estructura terciaria o formación de complejos); (d) modificaciones postraduccionales (glicosilaciones, fosforilaciones, metilaciones, acetilaciones, etc.); (e) actividad biológica; (f) pureza

y (g) propiedades inmunoquímicas. Esta información dependerá del tipo de principio activo a evaluar.

Productos obtenidos a partir de fluidos o tejidos biológicos (ej. enzimas): La elucidación de estructura para moléculas provenientes de tejidos biológicos dependerá su tamaño. En el caso de moléculas pequeñas (Surfactantes, hormonas) o medianas (Insulina) es posible realizarla, mientras que, para moléculas grandes, heterogéneas o de origen humano, el enfoque deberá dirigirse a la caracterización global complementada con verificación de la actividad biológica e inmunoensayos.

Presentar información referente a las impurezas relacionadas con el proceso y con el producto, basándose en las guías ICH Q5C y Q6B.

3.2.S.4 Control del principio activo

Presentar un resumen de la justificación para el establecimiento de las especificaciones del principio activo, sustancias intermedias y producto terminado (como lo establece las guías ICH Q6B y Q6A guías de calidad expedidas por agencias de referencia para productos específicos y monografías de las farmacopeas oficiales en Colombia, cuando aplique), procedimientos analíticos y su validación (como lo establece las guías ICH Q2 y Q6B).

3.2.S.4.1 Especificaciones

Presentar los valores de las especificaciones de calidad del principio activo, de acuerdo con lo establecido en la guía ICH Q6B.

Las especificaciones de calidad y resultados de los controles de calidad sobre las materias primas (principio activo) y otros insumos del proceso productivo, se extenderán a los intermediarios de biosíntesis del principio activo, aportando los certificados analíticos emitidos por el fabricante.

Para fluidos o tejidos se deberá aportar los certificados analíticos que den cuenta de los resultados de control de calidad de las etapas del procesamiento de los fluidos biológicos o tejidos utilizados ya sean animales o humanos.

3.2.S.4.2 Metodologías analíticas y 3.2.S.4.3 Validación de metodologías analíticas:

Presentar información referente a la descripción y los reportes de validación de las técnicas analíticas para el análisis del principio activo, así como datos experimentales generados durante la validación como lo establecen las guías ICH Q2 y ICH Q6B. En caso de que se usen métodos compendiales de las farmacopeas vigentes y aprobadas en Colombia, deberán presentar los informes de verificación para las técnicas que evalúen las especificaciones con impacto directo en la calidad, seguridad y eficacia del producto, como: la pureza, la potencia, la esterilidad, entre otras.

3.2.S.4.4 Análisis de Lote

Presentar un resumen de la información referente al análisis del lote como su descripción y resultados de análisis, en el cual se debe incluir al menos tres certificados de liberación de lotes del principio activo con vigencia no mayor a dos años. Lo mencionado previamente según lo establecido en la Guía ICH Q6B.

3.2.S.4.5 Justificación de especificaciones

Incluir la justificación técnica y científica de los parámetros y límites establecidos en las especificaciones del principio activo.

3.2.S.5 Estándares o materiales de referencia

Presentar información de caracterización referente al estándar o materiales de referencia usados para el análisis del principio activo como lo establece la Guía ICH Q6B. Cuando no exista dicho estándar de referencia, se debe establecer un material de referencia interno caracterizado y los resultados de los ensayos de los lotes de producción se deben informar como unidades internas

En el momento de la presentación, el fabricante debería haber establecido un material de referencia primario interno ampliamente caracterizado, preparado a partir de los lotes representativos de los materiales de producción y clínicos. Los estándares de referencia de trabajo internos utilizados en las pruebas de liberación de lotes de producción deben calibrarse con dicho material de referencia primario.

3.2.S.6 Sistema de envase cierre

Presentar la descripción del sistema de envase cierre, que incluya identidad de los materiales de cada empaque primario y sus especificaciones. Las especificaciones deben incluir una descripción e identificación (dimensiones y dibujos).

Para los componentes de empaque secundario no funcionales (aquellos que no dan protección adicional) solo se debe presentar una breve descripción. Para los empaques secundarios funcionales se debe presentar información adicional sobre sus componentes.

La idoneidad del sistema debe discutirse respecto, por ejemplo, a la elección de materiales, protección frente a humedad y luz, compatibilidad de los materiales con el principio activo, incluyendo fenómenos de adsorción o lixiviación, así como la seguridad de los materiales de construcción.

3.2.S.7 Estabilidad (Resolución 3690 del 2016)

3.2.S.7.1 Resumen de estabilidad y conclusiones (Resolución 3690 del 2016)

Presentar información acerca del protocolo diseñado para realizar los estudios de estabilidad del principio activo, así como el informe final del estudio donde se incluya una breve discusión de los resultados y conclusiones, el propósito de las condiciones de almacenamiento y vida útil del producto. Es importante resaltar que dicha información debe incluir los resultados de degradación forzada y condiciones de estrés. (Guías ICH Q1A, Q1B y Q5C).

Cuando el principio activo se requiera transportar entre plantas, se debe presentar la información que demuestre que, durante el transporte del activo en granel, se mantienen las condiciones ambientales controladas de acuerdo con los estudios de estabilidad. En caso de que se empleen condiciones específicas para el transporte, se debe presentar la información correspondiente.

3.2.S.7.2 Protocolo de estudios de estabilidad posaprobación y garantía de estabilidad

Presentar información acerca del protocolo de los estudios de estabilidad posaprobación y el compromiso de estabilidad del principio activo como lo establecen las guías ICH Q1A y Q5C.

3.2.S.7.3 Datos de estabilidad:

Presentar los resultados de los estudios de estabilidad (p. ej., Estudios de degradación forzada y condiciones de estrés) en un formato apropiado, como tabular, gráfico o narrativo. Se debe incluir información sobre los métodos analíticos utilizados para generar los datos y la validación de estos métodos.

Para soportar la estabilidad del principio activo el informe del estudio de estabilidad deberá incluir:

- Objetivo
- Denominación común internacional del principio activo
- Forma farmacéutica: Señalar el estado en que se encuentra, líquido, liofilizado
- Condiciones de almacenamiento
- Material de envase
- Fabricante del principio activo
- Lotes sometidos al estudio
- Especificaciones que determinen la estabilidad del principio activo: como mínimo apariencia, identidad, potencia, seguridad, termoestabilidad (cuando aplique), esterilidad
- Metodología analítica para emplear
- Datos resumidos tabulados
- Conclusiones
- Bibliografía

3.2.P. Producto Terminado (PT)

3.2.P.1 Descripción y composición del PT

Presentar información referente a la composición del producto, por ejemplo, descripción de su forma de dosificación y cantidad por unidad base (incluyendo excesos), la función de los componentes y una referencia para su estándar de calidad (monografía de farmacopea oficial en Colombia o especificaciones del fabricante). La información del diluyente debe de anexarse de manera separada y hacer una descripción del tipo de contenedor y cierre usado.

3.2.P.2 Desarrollo farmacéutico

La sección de desarrollo farmacéutico debe contener información sobre los estudios de desarrollo realizados para establecer que la forma farmacéutica, la formulación, el proceso de manufactura, el sistema de envase cierre, los atributos microbiológicos y las instrucciones de uso son apropiados para el propósito especificado en la solicitud. Los estudios descritos aquí se distinguen de pruebas de control de rutina realizadas de acuerdo con las especificaciones.

Además, en esta sección se debe identificar y describir la formulación y los atributos del proceso (parámetros críticos) que pueden influir en la reproducibilidad del lote, el rendimiento del producto y la calidad del producto terminado. Los datos de respaldo y los resultados de estudios específicos o literatura publicada pueden incluirse o adjuntarse a la sección de desarrollo farmacéutico. También, se

pueden hacer referencia a datos de apoyo adicionales a las secciones clínicas o no clínicas relevantes de la aplicación. Guías de referencia de ICH: Q6A y Q6B

3.2.P.2.1 Componentes del producto (PT)

3.2.P.2.1.1 Principio activo

Se debe analizar la compatibilidad del principio activo con los excipientes enumerados en 3.2.P.1. Además, las características fisicoquímicas (por ejemplo, contenido de agua, solubilidad, tamaño de partícula) Se debe analizar la distribución, la forma polimórfica o de estado sólido) del principio activo que puede influir en el rendimiento del medicamento.

El activo debe ser descrito con certeza indicando si corresponde a una sal, éster, solvato u otra forma química particular (si aplica). Si es una sal se deberá expresar su contenido como tal, o por el contrario aclarar si corresponde al equivalente del forma ácida, básica o anhidra del principio activo. Verificar la equivalencia entre unidades de masa y actividad biológica cuando el producto así lo requiera. Para productos combinados, la compatibilidad de los principios activos entre sí debe ser discutido.

3.2.P.2.1.2 Excipientes

La elección de los excipientes enumerados en 3.2.P.1, su concentración, sus características que pueden influir en el rendimiento del medicamento deben discutirse en relación con sus funciones respectivas. Revisar que se presente de forma separada los excipientes de los principios activos.

3.2.P.2.2 Producto terminado

3.2.P.2.2.1 Desarrollo de la formulación y 3.2.P.2.2.2 Excesos

Presentar una breve descripción del desarrollo del producto terminado, tomando en consideración la vía de administración y uso, las diferencias entre las formulaciones clínicas y la formulación (es decir composición). También se deben presentar información referente a cualquier exceso en la formulación. Por último, cada sustancia de la fórmula del medicamento debe ser identificada con nombre genérico, no deben consignarse nombres de marca; para el activo se escribirá su nombre según la Denominación Común Internacional (DCI/ INN).

3.2.P.2.2.3 Propiedades fisicoquímicas y biológicas

Presentar información de parámetros relevantes para la elaboración del producto como pH, fuerza iónica, disolución, redispersión, reconstitución, distribución de tamaño de partícula, agregados, polimorfismos, propiedades reológicas, actividad biológica o potencia y/o actividad inmunológica, entre otros.

3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de manufactura

Presentar la explicación para la selección y optimización del proceso de manufactura descrito en el numeral 3.2.P.3.3, en particular respecto a sus aspectos críticos. Cuando corresponda, debe explicarse y justificarse el método de esterilización.

Deben analizarse las diferencias, entre el o los procesos de manufactura utilizados para producir lotes clínicos fundamentales y el proceso descrito en 3.2.P.3.3, que puedan influir en el desempeño del producto.

3.2.P.2.4 Sistema de envase cierre

Presentar el análisis de la idoneidad del sistema envase cierre descrito en el numeral 3.2.P.7, utilizado para el almacenamiento, transporte (envío) y uso del PT. Este análisis debe considerar, por ejemplo, la elección de los materiales, la protección contra la humedad y la luz, la compatibilidad de los materiales de construcción con la forma farmacéutica (incluyendo adsorción, absorción, lixiviación), la seguridad de los materiales de construcción y el desempeño (como la reproducibilidad de la administración de la dosis desde el dispositivo cuando se presenta como parte del PT).

3.2.P.2.5 Atributos microbiológicos

Presentar información acerca de los atributos microbiológicos de la forma farmacéutica, incluyendo la justificación para no hacer pruebas de límites microbianos para productos no estériles, selección y eficacia de sistemas de preservación en productos que contienen preservativos antimicrobianos. Para productos estériles, se debe evaluar la integridad del sistema envase cierre para prevenir la contaminación microbiana.

3.2.P.2.6 Compatibilidad

Presentar información referente a la compatibilidad del producto con el diluyente de reconstitución o dispositivo de dosificación (precipitación del principio activo en la solución, sorción en recipientes de inyección, estabilidad), esto debe direccionar a dar un soporte para el etiquetado.

3.2.P.3 Manufactura

3.2.P.3.1 Fabricante (s)

Indicar el nombre, dirección y responsabilidad de cada fabricante, incluyendo también lo concerniente a otros roles como envasador.

También se debe presentar la información de cada sitio encargado de los análisis de control de calidad (producto terminado) y estabilidad.

3.2.P.3.2 Formula del lote

Presentar la formula del lote que incluye una lista de todos los componentes de la forma de dosificación a ser usada en el proceso de manufactura, sus cantidades y sus excesos y una referencia de sus estándares de calidad.

3.2.P.3.3 Descripción del proceso de manufactura y controles en proceso

Presentar un diagrama de flujo con los pasos del proceso y mostrando la entrada de los materiales al proceso. Los pasos críticos y puntos en los cuales se llevan a cabo controles en el proceso, pruebas intermedias o Control del producto terminado final.

Presentar la descripción del proceso de manufactura incluyendo envasado como una secuencia de pasos y proporcionar la escala de producción. Adicionalmente, describir a detalle los nuevos procesos o tecnologías y operaciones de embalaje que afecten directamente la calidad del producto, así como la identificación de los equipos por tipo y la capacidad de trabajo. Los pasos en el proceso deben tener identificados los parámetros del proceso como tiempo, temperatura o pH; además, los valores numéricos asociados pueden ser presentados como un rango esperado. Los intervalos numéricos para los pasos críticos deben ser justificados. Se debe justificar el reprocesado de materiales y se debe presentar cualquier dato que soporte esta justificación. (ICH Q6B).

El proceso de producción debe ser optimizado para minimizar o remover de manera consistente agentes adventicios y tóxicos además de otras impurezas.

3.2.P.3.4 Controles de pasos críticos y sustancias intermedias

Se deben presentar pruebas y criterios de aceptación (con justificación y datos experimentales) realizados a los pasos críticos identificados para asegurar que el proceso está controlado. De igual forma, se debe de presentar información sobre calidad y control de sustancias intermedias aisladas durante el proceso (ICH Q2 y Q6B).

3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso

Presentar la descripción, documentación y resultados de los estudios de validación y/o evaluación para pasos críticos del proceso de manufactura (Validación del proceso de esterilización o llenado). Además, se debe presentar información sobre la evaluación de la seguridad viral, para los agentes adventicios no virales (agentes de encefalopatías espongiforme transmisible, bacterias, micoplasma y hongos) información sobre la prevención y control del proceso de producción (certificados de calidad, pruebas de materias primas y excipientes).

Para los agentes adventicios virales se debe presentar información de los estudios de evaluación de seguridad viral, los cuales deben demostrar que los materiales usados en la producción son seguros, y el enfoque usado para las pruebas, evaluación y eliminación de los riesgos durante la manufactura son los indicados. (ICH Q5A, Q5D Y Q6B).

3.2.P.4 Especificaciones de los excipientes

3.2.P.4.1 Especificaciones

Excipientes farmacopéicos: Relacionar la farmacopea oficial en Colombia y su edición, de donde se toma la monografía para el análisis del excipiente. El fabricante deberá realizar todas las pruebas descritas en la farmacopea oficial escogida. Es importante incluir una tabla resumen para cada excipiente donde se incluyan las especificaciones con su criterio de aceptación y el método analítico a utilizar.

Excipientes no farmacopéicos: Se aceptará la metodología analítica establecida por el fabricante del medicamento, donde se incluya la descripción detallada de todos los ensayos que se realicen y sus respectivos límites o especificaciones.

3.2.P.4.2 Metodologías analíticas

Presentar las metodologías analíticas utilizadas para analizar los excipientes, según corresponda.

Puede encontrar información adicional al respecto en la Guía ICH Q2.

3.2.P.4.3 Validación de las metodologías analíticas

Presentar la o las validaciones metodologías analíticas utilizadas para analizar los excipientes, según corresponda, incluyendo los datos experimentales de los procedimientos analíticos utilizados para analizar los excipientes.

Puede encontrar información adicional al respecto en las Guías ICH Q2 y Q6B

3.2.P.4.4 Justificación de las especificaciones

En caso de que aplique, presentar la justificación de las especificaciones propuestas para el o los excipientes.

Puede encontrar información adicional al respecto en las Guías ICH Q3C y Q6B.

3.2.P.4.5 Excipientes de origen humano o animal

Presentar información referente a agentes adventicios (fuente, especificaciones, descripción de la prueba realizada, datos de seguridad viral). (ICH Q5A, Q5D y Q6B).

En el caso de materias primas (principios activos, excipientes e intermediarios de manufactura) de posible origen animal, se debe establecer claramente el origen de estas y de ser necesario debe presentar certificado del proveedor o de la autoridad sanitaria del país, en donde se establezca la ausencia de agentes infecciosos y/o patógenos como la Encefalitis Espongiforme Bovina. Para los productos biológicos hemoderivados se debe adjuntar el certificado de ausencia del virus del Nilo y priones de Encefalitis Espongiforme Bovina.

3.2.P.4.6 Nuevos excipientes

Presentar la información detallada respecto a la manufactura, caracterización y controles con referencias que soporten los datos de seguridad (clínicos y no clínicos).

3.2.P.5 Control del producto terminado (PT)

3.2.P.5.1 Especificaciones

Presentar información respecto a las especificaciones para el producto terminado, con límites de aceptación como lo establecen las Guía ICH Q6A y Q6B, y las metodologías analíticas utilizadas para evaluar la seguridad, identidad, pureza y potencia, así como la consistencia lote a lote. En caso de que el producto contenga algún diluyente, se deben presentar sus respectivas especificaciones. Las especificaciones de calidad deberán incluir certificados analíticos emitidos por el fabricante del medicamento biológico de tres lotes fabricados con el respectivo análisis de los resultados en términos de consistencia de producción. Es importante que las pruebas realizadas sean adecuadas para la forma farmacéutica del medicamento y para el principio activo. Además, tener en cuenta lo siguiente:

- Productos farmacopéicos: El interesado debe relacionar la farmacopea oficial para Colombia y su edición, de donde se toma la monografía para el análisis del producto. El fabricante deberá realizar todas las pruebas descritas en la farmacopea oficial escogida.
- Productos no farmacopéicos: Se aceptará la metodología analítica establecida por el fabricante del medicamento. Es importante que las pruebas realizadas sean adecuadas para la forma farmacéutica del medicamento y para el principio activo.

3.2.P.5.2 Metodología de análisis y 3.2.P.5.3 Validación de metodología de análisis

Presentar la descripción y validación de los procedimientos analíticos usados para el análisis del Producto Terminado incluyendo datos experimentales como lo establecen las Guías ICH Q2 y Q6B.

Incluir las especificaciones de calidad del producto terminado, descripción detallada de la metodología analítica utilizada para el control de calidad del producto y la validación de la metodología analítica para la valoración del contenido y la potencia (actividad biológica) del principio activo en el medicamento (In vitro y/o In vivo).

En caso de que se utilicen, para los análisis de liberación, métodos de las farmacopeas vigentes oficiales en Colombia, se debe presentar el o los informes de verificación de las respectivas metodologías de análisis. Para los análisis microbiológicos (p.ej., esterilidad y endotoxinas), en todos los casos se debe presentar la respectiva validación, considerando que el desarrollo es específico para cada PT.

3.2.P.5.4 Análisis de lote

Presentar una descripción del lote y los resultados de análisis, en el cual se debe incluir al menos tres certificados de liberación de lotes de producto terminado con vigencia no mayor a dos años, para demostrar la consistencia del proceso. Lo mencionado previamente de acuerdo con lo establecido en las Guías ICH Q3B, Q3C y Q6B

3.2.P.5.5 Caracterización de Impurezas:

En esta sección se debe presentar la información respecto a la caracterización de impurezas relacionadas con el producto y con el proceso como lo establece las Guías ICH Q5C y Q6B.

3.2.P.5.6 Justificación de las especificaciones

Los criterios de aceptación deben establecerse y justificarse en función de los datos obtenidos de lotes utilizados en estudios preclínicos y/o clínicos, datos de lotes utilizados para demostrar la consistencia de manufactura, datos de estudios de estabilidad y datos de desarrollo relevantes.

3.2.P.6 Estándares o materiales de referencia

Presentar información del estándar o materiales de referencia usados para las pruebas del producto terminado como lo establece la Guía ICH Q6B.

3.2.P.7 Sistema de envase cierre

Se debe presentar información acerca de la idoneidad del sistema envase cierre usado para el almacenamiento, transporte y uso del PT, considerando la elección de materiales, protección del humedad y luz, la compatibilidad de los materiales con la forma de dosificación (incluyendo adsorción y lixiviación), seguridad de los materiales y la elaboración (como la reproducibilidad de la dosis).

En este apartado se debe presentar una descripción del sistema envase cierre, incluyendo la identidad de los materiales de cada componente del empaque primario y su especificación, la cual debe incluir descripción e identificación (dimensiones críticas con dibujos), así como los métodos no farmacopéicos (con validación).

Para los componentes del empaque secundario no funcionales (aquellos que no proporcionan protección adicional) solo se debe de presentar una breve descripción, sin embargo, para los componentes del empaque secundario funcionales se debe de presentar la descripción de sus componentes.

3.2.P.8 Estabilidad

3.2.P.8.1 Resumen de estabilidad y conclusiones (Resolución 3690 del 2016)

Presentar información acerca del protocolo seguido para realizar los estudios de estabilidad del producto terminado, así como el informe final del estudio donde se incluya una breve discusión de los resultados y conclusiones, el propósito de las condiciones de almacenamiento y vida útil del producto, la información debe de incluir resultados de degradación forzada y condiciones de estrés. En el caso de productos multidosis o productos que requieran dilución o reconstitución antes del uso, se debe presentar la información de estudios de estabilidad en uso de acuerdo con la regulación vigente. Además, se debe presentar información de los procedimientos analíticos usados para generar los datos y de su validación de acuerdo con lo establecido por las guías ICH Q1A, Q1B y Q5C.

Cuando el granel producto terminado se requiera transportar entre plantas, se debe presentar la información que demuestre que durante el transporte se mantienen las condiciones ambientales controladas de acuerdo con los estudios de estabilidad. En caso de que se empleen condiciones específicas para el transporte, se debe presentar la información correspondiente.

3.2.P.8.2 Protocolo de estabilidad post aprobación y garantía de estabilidad

Presentar información acerca del protocolo de los estudios de estabilidad post aprobación y el compromiso de estabilidad del producto terminado como lo establecen las guías ICH Q1A y Q5C.

3.2.P.8.3 Datos de estabilidad (Resolución 3690 del 2016)

Los resultados de los estudios de estabilidad deben presentarse en un formato apropiado (por ejemplo, tabular, gráfico, narrativo). Se debe incluir información sobre los procedimientos analíticos utilizados para generar los datos y la validación de estos procedimientos. Además de lo mencionado, el informe debe considerar aspectos como:

- Objetivo
- Denominación común internacional del principio activo
- Forma farmacéutica
- Presentación comercial
- Material de envase
- Condiciones de almacenamiento
- Fabricante del producto terminado
- Lotes sometidos al estudio
- Tamaño de los lotes sometidos a estudio

- Especificaciones que determinen la estabilidad del producto terminado: como mínimo deberá incluirse apariencia, identidad, potencia, seguridad, termoestabilidad (cuando aplique), esterilidad.
- Metodología analítica a emplear
- Datos resumidos tabulados
- Conclusiones
- Bibliografía

Estudios de Excursiones de temperatura (TRS 999 A5 - TRS 953 A2): En este apartado se debe presentar información referente a los protocolos de estudios de excursiones de temperatura evaluados en el producto terminado. Además, el efecto de las excursiones relacionadas con el fallo del equipo debe informarse si se considera que afecta a los resultados de la estabilidad. Las excursiones que excedan las tolerancias definidas por más de 24 horas deben ser descritas en el informe del estudio y sus efectos evaluados de acuerdo con lo establecido en el WHO Technical Report Series, No. 953, 2009 Annex 2 Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products.

3.2.A APENDICES

3.2.A.1 Equipos y plantas

Presentar un diagrama que ilustre el flujo de la manufactura incluyendo el movimiento de materias primas, personal, residuos y productos intermedios dentro y fuera de la manufactura, la información debe ser presentada con respecto a las áreas adyacentes o edificios que pueden ser motivo de preocupación para mantener la integridad del producto. La información sobre todos los productos desarrollados y fabricados en las mismas áreas, además se debe de presentar una descripción de los equipos que tienen contacto con el producto (dedicado o multiuso), información sobre la limpieza, preparación, esterilización y almacenamiento del equipo y materiales también es necesario que se incluya en los procedimientos, también es importante que se agregue información de las características del diseño del instalación (clasificación de áreas) para la prevención de contaminación cruzada de áreas y equipos donde se operan las preparaciones de bancos celulares y manufactura de productos.

Productos obtenidos a partir de fluidos o tejidos biológicos (ej. enzimas): Las instalaciones para el sacrificio de los animales deben encontrarse inspeccionadas y aprobadas por las autoridades nacionales pertinentes.

3.2.A.2 Evaluación de seguridad de agentes adventicios

Presentar información que evalúe el riesgo con respecto a la posible contaminación con agentes adventicios.

- Para los agentes adventicios no virales: Deberá proporcionarse información detallada sobre la prevención y el control de agentes adventicios no víricos (por ejemplo, agentes de encefalopatía espongiforme transmisibles, bacterias, micoplasma, hongos). Esta información puede incluir, por ejemplo, la certificación y/o pruebas de materias primas y excipientes, y el control del proceso de producción, según sea apropiado para el material, proceso y agente.
- Para los agentes adventicios virales: En esta sección se debe proporcionar información detallada de los estudios de evaluación de la seguridad viral. Los estudios de evaluación viral deben demostrar que los materiales utilizados en la producción son considerados seguros y que los enfoques utilizados para probar, evaluar y eliminar los riesgos potenciales durante la manufactura son adecuados. El solicitante debe referirse a Q5A, Q5D y Q6B para mayor orientación.
- Materiales de origen biológico: Se debe proporcionar información esencial para evaluar la seguridad viral de los materiales de origen animal o humano (por ejemplo, fluidos biológicos, tejidos, órganos, líneas celulares). Para las líneas celulares, también, se debe proporcionar información sobre la selección, pruebas y evaluación de la inocuidad de la posible contaminación viral de las células y la calificación viral de los bancos de células.
- Pruebas en las etapas apropiadas de producción: La selección de las pruebas de seguridad viral que se llevan a cabo durante la manufactura (por ejemplo, sustrato celular, ensayos a granel no procesados o pruebas posteriores a la depuración vírica) debe justificarse. Debe incluirse el tipo de prueba, la sensibilidad y la especificidad del ensayo, si procede, y la frecuencia de las pruebas. Los resultados de las pruebas para confirmar, en una etapa apropiada de manufactura, que el producto está libre de contaminación viral.
- Pruebas Virales de Granel No Procesado: De acuerdo con las guías ICH Q5A y ICH Q6B, los resultados para la prueba viral del volumen sin procesar deben ser incluidos.
- Estudios de depuración viral: De acuerdo con la guía ICH Q5A, se debe proporcionar el fundamento y el plan de acción para evaluar la depuración viral, así como los resultados y la evaluación de los estudios de depuración viral. Los datos pueden incluir aquellos que demuestran la validez del modelo reducido en comparación con el proceso de escala comercial, la adecuación de los procedimientos de inactivación o remoción viral para equipos y materiales de manufactura, así como para etapas de manufactura que son capaces de eliminar o inactivar virus.

3.2.R Información para Colombia

3.2.R.1 Validación de cadena de frío

En este apartado se debe de presentar la información referente a la validación de la cadena de frío de acuerdo con lo establecido en la Resolución 3690 de 2016 Artículo 3, Parágrafo 1. Los medicamentos biológicos que requieren cadena de frío deben presentar los documentos que soporten la validación de la cadena de frío.

3.2.R.2 Dispositivos médicos

Presentar la información de evaluación de los factores asociados con el desempeño funcional del dispositivo, considerando aspectos como dosificación (precisión y exactitud de la dosis), funcionalidad mecánica, método de administración, factores fisiológicos de la población objetivo, etc. Se debe simular, tanto como sea posible, las condiciones reales de uso del producto con el dispositivo, teniendo en

cuenta las condiciones de uso (p.ej., agitación, cambios súbitos de temperatura, etc.).

Se debe garantizar que se mantiene la consistencia de la dosis entregada desde la liberación del producto hasta el final de su vida útil.

Los dispositivos médicos que acompañen las presentaciones solicitadas deberán estar incluidos en el certificado de producto farmacéutico (CVL) o contar con el registro sanitario otorgado por el INVIMA en Colombia, de acuerdo con las características del dispositivo.

3.2.R.3 Documentos específicos adicionales

Esta sección es de diligenciamiento opcional y puede ser utilizada por el interesado para incluir información técnica adicional que considere necesaria para soportar la solicitud del trámite, como por ejemplo evidencia de literatura científica o declaraciones específicas sobre algún tema particular de la solicitud.

3.2.R.4 Archivos maestros y certificados de idoneidad

Esta sección puede ser utilizada por el interesado para incluir información técnica adicional, que soporte ítems de calidad relacionados con la manufactura del principio activo y producto terminado.

3.2.R.5. Demostración de comparabilidad

El Decreto 1782 del 2014 “*Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario*”, estableció en su artículo 5, tres rutas de presentación de la información para el trámite de registro sanitario para demostrar la calidad, seguridad y eficacia de los productos biológicos; de estas rutas dos, corresponden a Comparabilidad:

- Ruta de comparabilidad: El solicitante deberá presentar los resultados de un ejercicio de comparabilidad, que consiste en un proceso escalonado y secuencial de comparación de los atributos de calidad, seguridad y eficacia entre el medicamento biológico objeto de evaluación (MBC) y un medicamento de referencia (MBR) para demostrar que el medicamento objeto de evaluación es altamente similar al medicamento de referencia. La secuencialidad no se refiere a fases del trámite del registro sanitario, sino a las etapas propias del ejercicio de comparabilidad, es decir, desde la caracterización del ingrediente farmacéutico activo, hasta las fases pre-clínica y clínica.
- Ruta de comparabilidad abreviada: Un solicitante puede optar por la ruta abreviada de presentación de información si el ingrediente farmacéutico activo del medicamento objeto de la solicitud está suficientemente caracterizado, tiene un perfil de seguridad y eficacia definido y altamente documentado, cuenta con considerable experiencia clínica y dispone de información de farmacovigilancia robusta. La evidencia global sobre estos aspectos debe provenir de países y autoridades sanitarias de referencia y, en caso de no existir información sobre el medicamento objeto de evaluación, podrá hacer referencia únicamente a la información sobre el conjunto de medicamentos que contengan un ingrediente farmacéutico activo altamente similar. Bajo esta ruta, el ejercicio de comparabilidad, en lo referente a los estudios de calidad debe ser completo y estar técnicamente sustentado, los estudios de calidad son el pilar del desarrollo del biosimilar por tanto son obligatorios y no se pueden abreviar, la referencia a abreviado resulta ser aplicable en los aspectos clínicos para lo cual en interesado podrá aportar la información pre-clínica y clínica pública disponible en la que puede apoyarse para demostrar la seguridad y la eficacia del medicamento objeto de evaluación. No obstante, la Sala Especializada en función de la información aportada, determinará si se requiere información adicional de naturaleza pre-clínica y/o clínica resultante de las pruebas practicadas con el medicamento objeto de evaluación. Un principio activo se considera suficientemente caracterizado si la información aportada permite conocer con detalle su identidad y actividad biológica, sus propiedades fisicoquímicas y su pureza. En cuanto a la caracterización, se debe demostrar que el medicamento objeto de la evaluación es altamente similar al medicamento de referencia utilizado o a la muestra del patrón farmacopéico cuando corresponda, así existan diferencias menores en los componentes sin actividad farmacológica. El interesado podrá revisar la sección relacionada con el ejercicio de comparabilidad, con el fin de incluir toda la información necesaria a presentar, cuando el comparador es un producto de referencia. En caso de utilizar estándares de referencia, la caracterización de la molécula también deberá ser robusta y completa.

Por otro lado, los medicamentos biológicos y biotecnológicos, durante la fase desarrollo y a lo largo de su ciclo de vida están sujetos a múltiples cambios en el proceso de fabricación que podrían repercutir en la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento. Por lo general, se llevan a cabo ejercicios de comparabilidad cuya finalidad es garantizar la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico elaborado mediante un proceso de fabricación modificado, a través de la recopilación y evaluación de los datos pertinentes para determinar si los cambios en el proceso de fabricación podrían tener algún impacto adverso en dicho producto.

En los apartados 3.2.R.5 el interesado deberá presentar el ejercicio de comparabilidad completo y robusto relacionado con los aspectos de calidad. Los soportes clínicos y no clínicos deberán hacer parte de los módulos de seguridad y eficacia correspondientes.

3.2.R.5.1 Demostración de la comparabilidad (frente al medicamento biológico de referencia-(MBR)

Esta sección aplica para los medicamentos biológicos que opten por la presentación de la información para la solicitud de registro sanitario nuevo por las rutas de Comparabilidad y Comparabilidad abreviada. Los medicamentos derivados de plasma (hemoderivados) por su naturaleza biológica y variabilidad, deberán presentarse por la ruta de Expediente completo.

La documentación a presentar corresponde a los lineamientos establecidos en la Resolución 2950 del 2019 “Por la cual se expide la guía de evaluación de la comparabilidad de medicamentos biológicos y se dictan otras disposiciones”.

Con el objeto de poder definir el volumen de datos no clínicos y clínicos requeridos para la autorización de un Medicamento Biológico Competidor (MBC), es imprescindible llevar a cabo una comparación de calidad que demuestre la similaridad molecular entre el MBC y el MBR que permita justificar la predicción de que el perfil de seguridad y eficacia clínica del MBR también puede aplicarse al MBC. Idealmente, para la evaluación de un MBC se debe incluir la caracterización cuidadosa de varios lotes representativos del MBR y el posterior diseño de un proceso de fabricación que reproduzca un producto muy similar al MBR en todos los atributos de calidad clínicamente relevantes; es decir, en todos los atributos del producto que puedan repercutir en el desempeño clínico. En general, un MBC es obtenido a partir de un banco maestro de células distinto e independiente, utilizando procesos de fabricación y control independientes. Los procesos deben ser diseñados de manera que satisfagan los criterios necesarios de comparabilidad. Tanto para el ingrediente farmacéutico activo como para el medicamento biológico, siempre se requiere un expediente completo de calidad que cumpla con las normas vigentes y los procedimientos establecidos por el Invima

Consideraciones que se deben tener en cuenta para la elección de un medicamento biológico de referencia:

Dado que la elección de un MBR es esencial para la evaluación de un MBC, en su selección se deben tener en cuenta los siguientes puntos:

1. El fabricante debe demostrar que el MBR elegido es apropiado para sustentar la solicitud de autorización de comercialización del MBC.
2. Debe emplearse el mismo MBR en el desarrollo de todo el ejercicio de comparabilidad, es decir, en la comparación de calidad y en los estudios no clínicos y clínicos.
3. Se debe demostrar la similaridad entre el ingrediente farmacéutico activo del MBC y el MBR.
4. La forma farmacéutica, dosis y la vía de administración del MBC deben ser las mismas que las del MBR.
5. Un MBC que ha sido aprobado por la ruta de la comparabilidad, no debe ser utilizado como un MBR, ya que fue autorizado utilizando un paquete de datos no clínicos y clínicos reducidos.

Si el MBR no cuenta todavía con registro sanitario en Colombia:

1. Debe estar autorizado y comercializado ampliamente en países de referencia que cuenten con un marco normativo y principios bien establecidos y con una experiencia considerable en la evaluación de medicamentos biológicos y actividades de farmacovigilancia.
2. La información del expediente de evaluación y aprobación del MBR debe ser accesible para el Invima, es decir, información registrada en otras agencias y/o que sea de acceso al público para los evaluadores del Invima.
3. La aceptación de un MBR para la evaluación de un MBC en un país no implica su aprobación por parte del Invima para que sea utilizado en Colombia.
4. La Sala Especializada de la Comisión Revisora, de manera justificada, podrá rechazar el uso de MBR aprobado por una de las autoridades de referencia, cuando el proceso de evaluación particular del medicamento de referencia no dé cuenta o deje dudas sobre los atributos de que trata el artículo 4o del Decreto 1782 de 2014.

El ejercicio de comparabilidad desde el punto de vista de calidad deberá incluir, pero no limitarse a:

a. Un protocolo completo que describa aspectos fundamentales como:

- i. Descripción de la herramienta de evaluación de atributos de calidad y su nivel de riesgo para comparar el producto de referencia (MBR) con el producto competidor (MBC).
- ii. Identificación de atributos críticos de calidad que impactan los resultados de seguridad y eficacia. (ICH8, ICH9 o herramientas de evaluación establecidas por el estudio de caso de otros productos).
- iii. Clasificación del rango de riesgo basado en la criticidad: Los atributos de calidad se clasifican según el impacto sobre la seguridad, eficacia, inmunogenicidad y/o PK/PD (Ej.: Muy alto, alto, moderado y bajo -ICH9 entre otros documentos de referencia).
- iv. Establecimiento del número de lotes de MBR y MBC a evaluar: Generalmente la selección del número de lotes para cada ensayo debe estar basada teniendo en cuenta la criticidad del atributo, el uso de técnicas ortogonales, la complejidad y adecuabilidad del método para el número de lotes y evaluación de variabilidad del método analítico.
- v. Selección de los métodos estadísticos para evaluar cada atributo: Se debe tener en cuenta el rigor estadístico de cada prueba respecto a la criticidad del atributo a evaluar y la presentación del diseño completo de la prueba estadística con sus resultados. Es importante mencionar que el criterio de aceptación de similitud debe ser establecido a partir de los datos analíticos obtenidos del MBR seleccionado, para cada atributo.
- vi. Identificación de los ensayos estructurales y conocimiento de las propiedades fisicoquímicas, bioquímicas, inmunoquímicas y biológicas: Se debe incluir una tabla resumen, donde se identifiquen las metodologías y los diferentes ensayos analíticos para la caracterización cuidadosa tanto del MBR como del MBC, mediante el uso de técnicas analíticas, bioquímicas, biofísicas y biológicas adecuadas, ortogonales y de última generación.

b. La caracterización cuidadosa tanto del MBR como del MBC mediante el uso de técnicas analíticas, bioquímicas, biofísicas y biológicas adecuadas de última generación:

- i. Ensayos estructurales y propiedades fisicoquímicas que permitan definir la estructura primaria, secundaria y terciaria, así como las modificaciones Postraduccionales (incluyendo, pero no limitándose a las glicoformas).
- ii. Ensayos funcionales y Actividad Biológica que den cuenta de las propiedades relacionadas con unión a receptores, bioensayos, entre otros.
- iii. Pureza e Impurezas en que se determine que perfiles de pureza e impurezas entre el MBR y el MBC son similares.
- iv. Perfiles de estabilidad y degradación, comparativos entre el MBC y MBR: Los resultados de estos estudios pueden revelar diferencias entre el MBR y MBC y permite identificar condiciones bajo las cuales se debe requerir el establecimiento de controles adicionales en el proceso de manufactura y almacenamiento. En las proteínas las condiciones de almacenamiento pueden generar vías de degradación como: oxidación, desamidación o agregación entre otras, que pueden afectar la calidad, seguridad y eficacia del producto.

c. La presentación de los resultados debe concluir si los parámetros evaluados para el MBC son similares o no con respecto al MBR, basado en la ejecución de pruebas matemáticas con suficiente rigor estadístico para cada parámetro. Los resultados siempre deberán incluir la investigación de las diferencias observadas entre el MBC y MBR, de acuerdo con el análisis de los datos

cuantificables.

Es fundamental comprender, que la caracterización completa y la comparación a nivel de calidad constituyen la base para la posible reducción o exención de datos en el desarrollo no clínico y clínico. Por lo tanto, las diferencias encontradas a nivel de calidad, en todos los casos deberán ser explicadas y justificadas mediante el uso de técnicas analíticas ortogonales y robustas, requiriendo de la presentación de datos adicionales, si es el caso. El fabricante, será el responsable de demostrar un total conocimiento de su producto, consistencia y robustez del proceso de manufactura, que incluya la caracterización completa del producto.

3.2.R.5.2 Demostración de la comparabilidad (con el mismo producto)

En esta sección se deberá incluir el ejercicio de comparabilidad entre el medicamento biológico y ese mismo medicamento cuando se hayan realizado cambios en su proceso de manufactura que puedan afectar la calidad, seguridad y eficacia del producto, independientemente si se trata de medicamentos biológicos pioneros o competidores. El interesado deberá demostrar que los cambios realizados no impactan los atributos de calidad que impactan seguridad y eficacia. Dentro de los cambios se incluyen, mejoramiento del proceso de manufactura, incremento de los tamaños de lote, mejoramiento del perfil de estabilidad del producto o ajustes en el proceso por requerimientos regulatorios.

La determinación de la comparabilidad puede basarse en una combinación de pruebas analíticas, ensayos biológicos y, en algunos casos, datos no clínicos y clínicos. Si un fabricante puede garantizar la comparabilidad únicamente mediante estudios analíticos, no se requieren estudios no clínicos o clínicos con el producto posterior al cambio. Sin embargo, cuando no se ha establecido la relación entre atributos de calidad específicos y la seguridad y eficacia, y se observan diferencias en los atributos de calidad entre el producto previo al cambio y el posterior al cambio, podría resultar apropiado incluir una combinación de estudios de calidad, no clínicos y/o clínicos en el ejercicio de comparabilidad, en cuyo caso, deberá aportar dichos estudios en los módulos de seguridad y eficacia respectivos.

La información a presentar deberá ajustarse a los lineamientos de la Resolución 2950 de 2019 y la Guía ICH Q5E "COMPARABILITY OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS SUBJECT TO CHANGES IN THEIR MANUFACTURING PROCESS". Podrá guiarse por las directrices indicadas en el numeral 3.2.R.5.1 respecto al contenido del ejercicio de comparabilidad, esto es, protocolo del estudio, caracterización y resultados y análisis.

Adicionalmente, se debe realizar la evaluación del cambio en el proceso considerando factores tales como la criticidad de la etapa del proceso y del cambio propuesto, la ubicación del cambio y su posible repercusión en otras etapas del proceso, así como el tipo y el alcance de dicho cambio. Se debe confirmar que los controles del proceso modificado ofrezcan un control de la calidad del producto al menos similar o más eficaz que el del proceso original.

D. PROBIOTICOS

Los lineamientos técnicos expuestos están fundamentados en la información contenida en guías internacionales como las ICH, monografías específicas para probióticos como "3053: *Live biotherapeutic products for human use*" de la Farmacopea Europea y Early Clinical Trials with Live Biotherapeutic Products: Chemistry, Manufacturing, and Control Information, Guidance for Industry de la FDA.

3.1 Tabla de contenido

Incluir la tabla de contenido con la información presentada para el Módulo 3.

3.2. Desarrollo del módulo

3.2.S. Principio activo

El principio activo corresponde normalmente a la información correspondiente para un microorganismo vivo o un microorganismo vivo recombinante.

3.2.S.1 Información general

La información de esta sección se debe presentar para cada principio activo que contenga el producto objeto de evaluación.

3.2.S.1.1 Nomenclatura

Presentar información sobre el nombre biológico y estatus taxonómico de cada cepa de microorganismo, según la última información publicada en los códigos internacionales de nomenclatura. Los sinónimos comúnmente usados y aceptados pueden ser introducidos en el contexto de lo anterior, sin embargo, debe evitarse las designaciones internas y otras descripciones que no serían aceptadas en la literatura científica. Cuando el componente activo es una mezcla de microorganismos debe presentarse esta información para cada uno de los microorganismos.

3.2.S.1.3 Propiedades generales

Presentar información sobre (i) La fuente original de cepas de microorganismos de las que se derivó el principio activo, (ii) Historial de cultivos/pasajes de las cepas, (iii) Resumen del fenotipo y genotipo de las cepas del producto, con especial atención a la actividad biológica o loci genéticos que puedan indicar actividad o potencia y (iv) Documentación y resumen de modificaciones, si las hubiere, por ejemplo, introducción intencional de genes extraños o mutaciones, junto con detalles del construcción genética.

3.2.S.2 Manufactura del principio activo

3.2.S.2.1 Información del o los fabricantes

Presentar el nombre, dirección y responsabilidades de cada fabricante.

3.2.S.2.2 Descripción del proceso de manufactura y controles del proceso

Presentar un diagrama de flujo del proceso de manufactura de cada principio activo. Para el principio activo preparados a partir de más de una sola cepa microbiana, es aceptable un diagrama de flujo común, con indicaciones de dónde diverge el proceso de manufactura.

El diagrama de flujo debe mostrar los pasos en la producción, los equipos y los materiales utilizados, así como la sala o el área donde se realiza la operación. Se debe proporcionar una lista completa de los controles y pruebas realizados en cada paso del proceso. Debe además incluir los tiempos de cada etapa del proceso e indicar los límites de tiempo y temperatura.

3.2.S.2.3 Control de materiales

Presentar una lista de todos los materiales (p. ej., medios de cultivo, tampones, etc.) utilizados en la manufactura del principio activo y sus pruebas y especificaciones o referencias a compendios oficiales. Para materiales de origen biológico se debe incluir información sobre la seguridad viral y cumplimiento con los requerimientos TSE, que aseguren que no existe riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas. Los medios de cultivo deberán ser estériles, y tanto como sea posible, libre de ingredientes conocidos por causar toxicidad, alergia u otras reacciones indeseables en humanos; si la inclusión de dichos ingredientes es necesaria, deberá demostrarse que las cantidades residuales en el lote final no afectan adversamente la seguridad del producto.

a. Sistema de banco celular (Cell bank system): El sistema de banco celular generalmente consta de dos niveles: un banco celular maestro (máster cell bank; MCB) y los bancos de células de trabajo (working cell Banks; WCB) generados a partir del banco celular maestro para la manufactura de productos.

- Se debe proporcionar una descripción detallada de los procedimientos usados en los bancos celulares, incluidos: el sistema del banco celular; el tamaño de los bancos celulares; los métodos, reactivos y medios utilizados para la preparación de los bancos celulares; las condiciones empleadas para la crioconservación y almacenamiento; controles en proceso; y condiciones de almacenamiento.
- Debe identificar las cepas que componen el banco celular maestro y proporcionar un historial completo y su caracterización. La historia y la caracterización deben incluir: la fuente original de células utilizadas en el establecimiento de los bancos celulares y el historial de cultivo de las células y las manipulaciones subsecuentes; el método utilizado para derivar y preservar los bancos celulares; caracterización fenotípica y genotípica como medio de identificación (métodos macroscópicos y microscópicos); marcadores bioquímicos, genéticos, secuenciación y/o espectrometría de masas, que pueden ser indicadores de potencia; pureza del cultivo (procedimientos de detección de agentes adventicios); y una descripción de todos los componentes de los medios. La resistencia antimicrobiana debe ser determinada, y cualquier resistencia transferible desde el microorganismo a la microbiota relevante debe ser investigada y excluida.
- Debe proporcionar la misma información para cualquier banco celular de trabajo (WCB) que establezca.
- Los límites de aceptación para las pruebas en proceso pueden ser necesarios para garantizar que el producto se pueda fabricar de manera reproducible.
- Se deben describir las medidas tomadas para asegurar que agentes adventicios, sustancias tóxicas u otras impurezas no se encuentran presentes en los bancos celulares. Cuando vaya a ser reemplazado un banco celular maestro, el nuevo biobanco deberá caracterizarse completamente y las etapas críticas revalidadas en la medida necesaria para demostrar que no se ha producido ningún cambio adverso en la calidad, la seguridad y la eficacia del producto, lo cual debe reflejarse en los protocolos de calificación de nuevos bancos celulares.

3.2.S.2.4 Control de pasos críticos y sustancias intermedias

Pasos críticos: Presentar los análisis y criterios de aceptación (con justificación, incluyendo datos experimentales) aplicados en los pasos críticos identificados en la sección 3.2.S.2.2 del proceso de manufactura, con el fin de asegurar que el proceso esté adecuadamente controlado.

Sustancias intermedias: incluir información sobre la calidad y el control de las sustancias intermedias aisladas durante el proceso de manufactura. Además, se debe de presentar datos de estabilidad que soporten las condiciones de almacenamiento.

a. Crecimiento y recolección de células (Upstream)

Debe contener la descripción de:

- Cada paso en la propagación, desde la recuperación del banco celular de trabajo hasta la recolección del cultivo (etapas de crecimiento).

- Los medios utilizados en cada paso
- La inoculación y el crecimiento de los cultivos iniciales y subcultivos, incluidos los volúmenes, el tiempo y la temperatura de incubación(es)
- Cómo se realizan las transferencias
- Precauciones tomadas y las pruebas en proceso realizadas para controlar la pureza y la contaminación.
- La naturaleza del sistema de cultivo principal, incluidas las condiciones de funcionamiento y los parámetros de control (p.ej., temperatura de incubación, estática frente a agitada, aeróbica frente a anaeróbica, recipientes de cultivo frente a fermentador, volumen del fermentador o número y volumen de recipientes de cultivo)
- El uso de antibióticos en el medio y su justificación, si corresponde
- Los métodos y los criterios utilizados para cosechar y determinar los rendimientos
- Los criterios para agrupar más de una cosecha, si corresponde.

b. Purificación y Downstream

Debe proporcionar:

- La descripción de los métodos y materiales mediante los cuales separa y/o concentra las formas intermedias y la masa final de células.
- La descripción de cada paso en el procesamiento posterior también debe incluir las pruebas analíticas complementarias desarrolladas o adoptadas por el fabricante para mostrar la identidad, la pureza y la concentración y los niveles de impurezas relacionadas y no relacionadas con el producto.

3.2.S.2.5 Validación y/o evaluación del proceso

Presentar información sobre la validación del proceso y/o estudios de evaluación. La información debe demostrar que el proceso de manufactura (incluyendo el reproceso) es adecuado para el propósito de manufactura y para justificar la selección de controles (parámetros operacionales y pruebas en proceso) y sus límites para pasos críticos en la manufactura (Cultivo Celular, Cosecha, Purificación y Modificación). Información sobre el plan de conducción del estudio, resultados, análisis y conclusiones. Los procedimientos analíticos y su validación deben ser relacionados o dar una parte de la justificación de la selección de controles y criterios de aceptación. Se proporcionarán el protocolo resumido, controles y los criterios de aceptación, rechazo y reprocesamiento para cada etapa del proceso productivo.

3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de manufactura

Presentar información referente a la historia del desarrollo del proceso de manufactura. Se debe haber demostrado que el método de producción de un producto determinado produce de forma consistente un **Producto Bioterapéutico Vivo** comparable con el o los lotes de eficacia y seguridad clínica probadas en humanos. En la definición de la producción final de un **Producto Bioterapéutico Vivo**, el número de subcultivos de bacterias o levaduras, desde el MCB/MSL, no deberá exceder el usado para la manufactura del producto que demostró ser satisfactorio en los ensayos clínicos con respecto a la calidad, seguridad y eficacia.

3.2.S.3 Caracterización del principio activo

3.2.S.3.1 Elucidación de la estructura y otras características

La caracterización de un microorganismo vivo debe incluir una descripción de los límites aceptables y los métodos analíticos utilizados para asegurar la identidad, potencia, calidad y pureza del principio activo. Los resultados de las pruebas deben contener datos de laboratorio reales en forma tabulada en lugar de resúmenes.

Los resultados de los ensayos cuantitativos deben presentarse como datos reales y no simplemente como "Pasa", "Satisfactorio" o "Cumple con las especificaciones". Además, debe presentar descripciones detalladas de los métodos y ensayos utilizados para desarrollar y caracterizar inicialmente el principio activo, como las siguientes:

- Debe proporcionar la identificación de las cepas utilizadas para establecer el banco celular maestro (master cell bank MCB). Esta información debe estar a nivel de especie y cepa. Se recomienda que se utilice al menos dos métodos complementarios de identificación, por ejemplo, identificación bioquímica e identificación genética.
- Debe determinar las concentraciones inhibitorias mínimas o bactericidas mínimas para un panel de antibióticos propuesto por el investigador e incluir su evaluación de si las cepas del producto son sensibles o resistentes a cada uno de los antibióticos del panel.
- Es posible que deba desarrollar un ensayo para determinar si la resistencia a los antibióticos es transferible de una cepa del producto a la flora microbiana pertinente, y en qué medida.
- Cuando se ha introducido intencionalmente un gen de resistencia a los antibióticos en la(s) cepa(s) del producto para la selección o el mantenimiento de modificaciones genéticas, debe analizar la necesidad de dicho gen y cualquier enfoque alternativo posible.
- Debe proporcionar los métodos que utilizó para atenuar una cepa vírica, así como la documentación que aborde la estabilidad de dicha atenuación.
- Si la capacidad del(s) cepa(s) del producto para cruzar una barrera mucosa es un problema crítico de seguridad, debe usar un ensayo reproducible para la translocación, preferiblemente en un modelo animal apropiado, como ratones libres de gérmenes, para productos orales.

3.2.S.3.2 Impurezas

Presentar la información correspondiente a cepas de microorganismos pertenecientes a un grupo taxonómico que incluye miembros que se sabe que son capaces de producir toxinas u otros factores de

virulencia, los cuales deben estar sujetos a pruebas apropiadas para demostrar a nivel molecular y a nivel celular la ausencia de cualquier motivo de preocupación.

En todos los casos debe demostrarse la ausencia de genes funcionales que codifiquen toxinas u otros factores de virulencia. En el caso específico de *Bacillus*, se debe evitar el uso de cepas pertenecientes al grupo taxonómico *Bacillus cereus* como microorganismos viables. Para otras especies del género *Bacillus* y, en particular, para aquellas del grupo *Bacillus subtilis*, debe aportarse evidencia de que los genes que codifican enterotoxinas conocidas están ausentes o, en caso de estar presentes, se encuentran incompletos e incapaces de expresar la toxina activa. Adicionalmente, se deben incluir pruebas de citotoxicidad pertinentes que permitan detectar los efectos de las toxinas de *Bacillus spp.*, incluyendo la toxina emética. Debido a la creciente incidencia de cepas de *Enterococcus* como causa de infecciones nosocomiales, todas las cepas de este género deben ser analizadas y demostrarse libres de genes que codifiquen factores de virulencia conocidos.

3.2.S.4 Control del principio activo

Presentar un resumen de la justificación de las especificaciones (como lo establece las guías ICH Q6B y Q6A), procedimientos analíticos y su validación (como lo establecen las guías ICH Q2 y Q6B).

La calidad de la sustancia resultante estará asegurada mediante métodos de análisis y controles en el proceso de producción, incluyendo como mínimo las especificaciones monografías generales o específicas que les apliquen.

3.2.S.4.1 Especificaciones

Debe proporcionar las especificaciones y las pruebas para cada principio activo. Estas deben incluir, pero no limitarse a, ensayos de: identidad; pureza; carga microbiana/contaminación; potencia; y/o medidas bioquímicas o fisicoquímicas pensadas para predecir la potencia y, cuando corresponda, medidas de estabilidad.

Se recomienda que incluya estimaciones superiores e inferiores de variabilidad, así como la justificación de la elección de dichos límites. Se recomienda que la sección de especificaciones incluya lo siguiente:

- La identidad de cada cepa microbiana presente debe determinarse mediante un ensayo específico y reproducible. Las pruebas pueden basarse en métodos bioquímicos como el perfil de fermentación o métodos genotípicos, incluidos ribotipado, polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP), o ambos. Además, si uno o más loci genéticos, ya sean naturales o modificados, se han identificado como críticos para la actividad biológica, debería desarrollarse un ensayo de identidad específico.
- La potencia de los productos microbianos vivos es generalmente una medida de células viables por unidad o dosis, es decir, unidades formadoras de colonias (UFC). Pueden ser aplicables medidas adicionales de la potencia del producto, dependiendo del(s) cepa(s) específica(s) del producto y el conocimiento del mecanismo(s) de acción.
- Las pruebas de pureza pueden incluir la evaluación del contenido de endotoxinas, antibióticos residuales y/o la cuantificación de componentes tóxicos residuales o contaminantes introducidos durante la manufactura.
- Según el entorno clínico y la vía de administración, es posible que los medicamentos probióticos deban estar desprovistos de organismos extraños o, alternativamente, deben tener un bajo nivel de organismos extraños. Las pruebas de carga biológica microbiana deben estar de acuerdo con una Farmacopea de referencia como la USP (39 USP <61>) "Examen microbiológico de productos no estériles": Pruebas de enumeración microbiana. Dependiendo de la naturaleza de otros productos que se comercializan en las instalaciones de manufactura y el uso propuesto del producto, puede ser necesaria la inclusión de pruebas específicas para otros organismos.
- La materia prima del microorganismo probiótico podría contar con monografías de farmacopeas de referencia como la USP.

3.2.S.4.2 Metodologías analíticas y 3.2.S.4.3 Validación de metodologías analíticas

Presentar información referente a la descripción y validación de técnicas analíticas para el análisis del principio activo así como datos experimentales generados durante la validación como lo establecen las guías ICH Q2, Q6B, Q6A. Incluyendo la descripción del principio activo, reactivos, equipos, insumos, diluciones, pretratamientos de las muestras, cálculos y paso a paso de las técnicas analíticas no farmacopéicas. En el caso de ser farmacopéicas indicar la edición, número de monografía y método seleccionado (cuando la farmacopea señale varias opciones).

Para microorganismos, se debe describir cualquier uso de medios de recuperación antes de que se realicen los recuentos viables. Cada método debe especificar el método de muestreo utilizado, su exactitud, precisión, límites de detección, límites de cuantificación y el procedimiento de validación utilizado.

Puede como tomar como referencia lo descrito sobre probióticos en las farmacopeas de referencia oficialmente aceptadas en Colombia, como por ejemplo el capítulo 64 de la USP "Pruebas para probióticos".

3.2.S.4.4 Análisis de lotes

Presentar un resumen de la información referente al análisis del lote como su descripción y resultados de análisis, en el cual se debe incluir al menos tres certificados de liberación de lotes del principio activo con vigencia no mayor a dos años.

3.2.S.4.5 Justificación de especificaciones

Incluir la justificación técnica y científica de los parámetros y límites establecidos en las especificaciones del principio activo.

Puede encontrar información adicional al respecto en las Guías ICH Q6B, Q11, EMA/CHMP/BWP/40933/2018, EMA/CHMP/BWP/247713/2012

3.2.S.5 Estándares o materiales de referencia

Los estándares de referencia deben ser establecidos y caracterizados.

Cuando se cita e identifica una cepa microbiana por el número de catálogo del American Type Culture Collection (Colección Estadounidense de Cultivos de Referencia o ATCC), la cepa específica debe emplearse directamente o, si se hacen cultivos sucesivos, no deben usarse más de cinco pasajes a partir de la cepa original.

3.2.S.6 Sistema de envase cierre

Presentar la descripción del sistema de envase cierre, que incluya identidad de los materiales de cada empaque primario y sus especificaciones. Las especificaciones deben incluir una descripción e identificación (dimensiones y dibujos).

Para los componentes de empaque secundario no funcionales (aquellos que no dan protección adicional) solo se debe presentar una breve descripción. Para los empaques secundarios funcionales se debe presentar información adicional sobre sus componentes.

La idoneidad del sistema debe discutirse respecto, por ejemplo, a la elección de materiales, protección frente a humedad y luz, compatibilidad de los materiales con el principio activo, incluyendo fenómenos de adsorción o lixiviación, así como la seguridad de los materiales de construcción.

3.2.S.7 Estabilidad (Resolución 3690 del 2016)

3.2.S.7.1 Resumen de estabilidad y conclusiones (Resolución 3690 del 2016):

Presentar información acerca del protocolo diseñado para realizar los estudios de estabilidad del principio activo, así como una breve discusión de los resultados y conclusiones, el propósito de las condiciones de almacenamiento y vida útil del producto, la información debe de incluir resultados de degradación forzada y condiciones de estrés. (Guías ICH Q1A, Q1B y Q5C).

Cuando el principio activo se requiera transportar entre plantas, se debe presentar la información que demuestre que durante el transporte del activo en granel, se mantienen las condiciones ambientales controladas de acuerdo con los estudios de estabilidad. En caso de que se empleen condiciones específicas para el transporte, se debe presentar la información correspondiente.

3.2.S.7.2 Protocolo de estudios de estabilidad post aprobación y garantía de estabilidad

Presentar información acerca del protocolo de los estudios de estabilidad post aprobación y el compromiso de estabilidad del principio activo como lo establecen las guías ICH Q1A y Q5C.

3.2.S.7.3 Datos de estabilidad

Presentar los resultados de los estudios de estabilidad (p. ej., Estudios de degradación forzada y condiciones de estrés) en un formato apropiado, como tabular, gráfico o narrativo. Se debe incluir información sobre los métodos analíticos utilizados para generar los datos y la validación de estos métodos.

Para soportar la estabilidad del principio activo el informe del estudio de estabilidad deberá incluir:

- Objetivo
- Denominación común internacional del principio activo
- Forma farmacéutica: Señalar el estado en que se encuentra, líquido, liofilizado
- Condiciones de almacenamiento
- Material de envase
- Fabricante del principio activo
- Lotes sometidos al estudio
- Especificaciones que determinen la estabilidad del principio activo: como mínimo apariencia, identidad, potencia, seguridad, termoestabilidad (cuando aplique), esterilidad
- Metodología analítica para emplear
- Datos resumidos tabulados
- Conclusiones
- Bibliografía

En caso de que los principios activos sean almacenadas, se deben obtener datos de su estabilidad de acuerdo con las directrices pertinentes sobre los estudios de estabilidad, por ejemplo, la guía ICH Q1A, ya que a partir de esto se proporciona información sobre el período de almacenamiento máximo permitido. Adicionalmente, en este caso, se deben tener en cuenta los principios generales que se establecieron en la guía ICH Q5C de productos biológicos/biotecnológicos. Finalmente, los estudios de estabilidad deberán incluir los ensayos de la actividad microbiológica total, así como pruebas que permitan detectar y estimar modificaciones en el contenido de los microorganismos relevantes.

3.2.P. Producto Terminado (PT)

3.2.P.1 Descripción y composición del PT

El producto terminado que contiene probióticos como el principio activo con otros ingredientes necesarios en la forma farmacéutica, incluye Otros ingredientes necesarios, activos o inactivos, puede incluir adyuvantes, estabilizadores y/o excipientes.

Los otros ingredientes también pueden mantenerse separados del producto farmacéutico, como diluyentes para reconstitución. En caso de que el producto contenga algún tipo de diluyente debe de anexarse de manera separada, y hacer una descripción del tipo de contenedor y cierre usado.

Presentar información referente a la composición del producto, incluyendo:

- Descripción de su forma farmacéutica
- Cantidad por unidad de presentación (incluyendo excesos)
- Función de los componentes
- Aclaración y referencia de su estándar de calidad (monografía farmacopéica o especificaciones del fabricante).

Teniendo en cuenta que en este caso el principio(s) activo(s), son microorganismos vivos, deberá especificarse el número de microorganismos viables y expresarse en unidades formadoras de colonias (U.F.C.), por unidad de medida: peso, volumen o por unidad; es decir, en el producto la potencia de cada cepa deberá expresarse en UFC/g, UFC/mL o UFC/unidad y esta potencia no es menor que el valor indicado o está dentro del rango indicado.

Cuando el componente activo es una mezcla de microorganismos, cada cepa debe describirse por separado y debe especificarse el número formadoras de colonia (U.F.C) aportadas por cada Cepa en el producto.

La fórmula cualicuantitativa debe ser única y podrá cobijar varias presentaciones si el número de U.F.C por unidad de medida es la misma.

3.2.P.2 Desarrollo farmacéutico

La sección de desarrollo farmacéutico debe contener información sobre los estudios de desarrollo realizados para establecer que la forma de farmacéutica, la formulación, el proceso de manufactura, el sistema de envase cierre, los atributos microbiológicos y las instrucciones de uso e información que demuestre que el producto probiótico desarrollado es apropiado para el propósito especificado en la solicitud. Los estudios descritos aquí se distinguen de pruebas de control de rutina realizadas de acuerdo con las especificaciones.

Además, en esta sección se debe identificar y describir la formulación y los atributos del proceso (parámetros críticos del proceso) que pueden influir en la reproducibilidad del lote, el rendimiento del producto y la calidad del producto terminado. Los datos de respaldo y los resultados de estudios específicos o literatura publicada pueden incluirse o adjuntarse a la sección de Desarrollo Farmacéutico. También, se pueden hacer referencia a datos de apoyo adicionales a las secciones clínicas o no clínicas relevantes de la aplicación. Pautas de referencia de ICH: Q6A y Q6B.

3.2.P.2.1 Componentes del producto (PT)

3.2.P.2.1.1 Principio activo

Se debe analizar la compatibilidad del principio activo con los excipientes enumerados en 3.2. P.1. Además, las características fisicoquímicas (por ejemplo, contenido de agua, solubilidad, tamaño de partícula, entre otros) del principio activo que puede influir en el rendimiento del medicamento. Verificar la equivalencia entre unidades de masa y actividad biológica cuando el producto así lo requiera. Para productos combinados, la compatibilidad de los principios activos entre sí debe ser discutido.

3.2.P.2.1.2 Excipientes

La elección de los excipientes enumerados en 3.2.P.1, su concentración, sus características que pueden influir en el rendimiento del medicamento deben discutirse en relación con sus funciones respectivas. Revisar que se presente de forma separada los excipientes de los principios activos.

3.2.P.2.2 Producto terminado

3.2.P.2.2.1 Desarrollo de la formulación y 3.2.P.2.2.2 Excesos

Presentar una breve descripción del desarrollo del producto terminado, tomando en consideración la vía de administración y uso, las diferencias entre las formulaciones clínicas y la formulación (es decir composición). Tener en cuenta que los productos probióticos, también considerados productos bioterapéuticos vivos (LBP), se administran por vía oral o vaginal y están disponibles en diferentes formas farmacéuticas.

También se debe presentar información referente a justificación de cualquier exceso en la formulación.

Para ingredientes probióticos o forma farmacéutica de probióticos debe identificarse con los nombres del género, la especie y la cepa. Cada principio activo de la fórmula del medicamento debe ser identificado con nombre genérico, no deben consignarse nombres de marca; para el activo se escribirá su nombre según la Denominación Común Internacional (DCI/ INN).

Las características microbiológicas, fisicoquímicas, bioquímicas y genéticas moleculares (por ejemplo, apariencia, caracterización del(os) microorganismos, determinación del fenotipo y genotipo de las cepas, ausencia de resistencia antimicrobiana y de factores de virulencia, actividad de agua y contenido de agua, contaminantes microbianos y la potencia de cada cepa como sustancia farmacológicamente activa), deberán considerarse y evaluarse como factores determinantes que puede influir en la seguridad y eficacia del medicamento.

Información del solvente: Si la presentación comercial incluye solvente y está registrado en Colombia, adjunte copia del registro sanitario. Si no cuenta con registro, debe presentar: Fórmula cualicuantitativa, fórmula del lote, descripción y controles del proceso, especificaciones de las materias primas y envase; y estudios de estabilidad. Si el solvente es de origen biológico deberá presentar la misma información para el principio activo.

3.2.P.2.2.3 Propiedades fisicoquímicas y biológicas

Presentar información de parámetros relevantes para la elaboración del producto como pH, contenido de agua, pérdida por secado o actividad de agua, disolución, redispersión, reconstitución, distribución de tamaño de partícula, propiedades reológicas. según corresponda con la forma farmacéutica.

La actividad biológica o potencia, deberá enfocarse en establecer el número de microorganismos vivos. El número de microorganismos, expresado en UFC, se determina mediante una prueba de enumeración microbiana adecuada: La potencia de cada cepa se expresa en UFC/g, UFC/mL o UFC/unidad y no es menor que el valor indicado en composición o está dentro del rango indicado.

Para preparaciones sólidas se deben proporcionar datos sobre la distribución del tamaño de las partículas, potencial de formación de polvo y uso de procesos como encapsulación, que afectan a las propiedades físicas. Para preparaciones líquidas proporcionar datos de los valores de viscosidad y densidad del granel.

3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de manufactura

Presentar la explicación para la selección y optimización del proceso de manufactura descrito en el numeral 3.2.P.3.3, en particular respecto a sus aspectos críticos. Cuando corresponda, debe explicarse y justificarse el método de esterilización.

Deben analizarse las diferencias, entre el o los procesos de manufactura utilizados para producir lotes clínicos fundamentales y el proceso descrito en 3.2.P.3.3, que puedan influir en el desempeño del producto.

3.2.P.2.4 Sistema de envase cierre

Presentar el análisis de idoneidad del sistema envase cierre descrito en el numeral 3.2.P.7, utilizado para el almacenamiento, transporte (envío) y uso del PT. Este análisis debe considerar, por ejemplo, la elección de los materiales, la protección contra la humedad y la luz, la compatibilidad de los materiales de construcción con la forma farmacéutica (incluyendo adsorción, absorción, lixiviación), la seguridad de los materiales de construcción y el desempeño (como la reproducibilidad de la administración de la dosis desde el dispositivo cuando se presenta como parte del PT)

3.2.P.2.5 Atributos microbiológicos

Presentar información acerca de los atributos microbiológicos que, para los productos probióticos, se enfocan en:

- Las pruebas a presentar están destinadas a determinar la ausencia o la presencia limitada de microorganismos específicos, que pueden detectarse en las condiciones establecidas en farmacopeas de referencia.
- Las pruebas están diseñadas principalmente para determinar si un producto probiótico o bioterapéutico vivo (LBP) cumple con la especificación establecida para la calidad microbiológica.
- Los criterios de aceptación para calidad microbiológica de probióticos estarán basados en el conteo de contaminación microbiana aeróbica (AMCC), el conteo combinado de contaminación por levaduras/mohos (YMCC), y la ausencia de microorganismos específicos, los límites deberán ser tomados de las farmacopeas de referencia, la calidad microbiológica de productos probióticos de acuerdo con la forma farmacéutica y la clasificación del probiótico. Bacterias no formadoras de esporas, bacterias formadoras de esporas y hongos filamentosos y levaduras adicionalmente:
- Si no es posible determinar contaminación microbiana aeróbica AMCC debido a la ausencia de un método adecuado para el probiótico, entonces se deberá probar la ausencia de los siguientes microorganismos específicos usando los métodos establecidos en farmacopeas de referencia, relacionados: Bacterias Gram Negativas Tolerantes A La Bilis (por 1 g o 1 mL), P. aeruginosa (por 1 g o 1 mL)

mL), *S. aureus* (por 1 g o 1 mL), *Salmonella* spp. (por 10 g o 10 ml). Las pruebas para otros patógenos pueden llevarse a cabo sobre la base de una evaluación de riesgos (p. ej., contaminantes ambientales específicos).

e. Si el probiótico consiste en *E. coli*, pruebe la ausencia de enterobacterias y otras bacterias gram-negativas utilizando medios de cultivo adecuados en lugar de probar la ausencia de bacterias gram-negativas tolerantes a la bilis.

Si no es posible determinar contaminación por levaduras/mohos (YMCC) debido a la ausencia de un método adecuado para el probiótico, entonces analice la ausencia de *C. albicans* y la prueba de mohos patógenos según una evaluación de riesgos.

f. En cuanto a la verificación de microorganismos específicos además de las pruebas descritas en la tabla de referencia de Calidad Microbiológica, por forma farmacéutica para productos probióticos, tener en cuenta:

g. Si el probiótico consiste en esporas *Bacillus* spp., probar la ausencia de *Bacillus cereus*.

h. Si el probiótico consiste en *E. coli*, la prueba de *E. coli* debe reemplazarse por otra prueba de ausencia de contaminantes fecales mediante la prueba de *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* como indicadores. Se puede realizar una búsqueda de otros patógenos sobre la base de una evaluación de riesgos (p. ej., *E. coli* patógena).

i. Además de los microorganismos establecidos en las tablas de referencia de Calidad Microbiológica para productos probióticos, se pueden realizar pruebas para otros patógenos en base a una evaluación de riesgos (p. ej., contaminantes ambientales específicos, contaminantes anaeróbicos (p. ej., clostridios)).

La importancia de otros microorganismos a verificar se evalúa en términos de:

j. Destinatario previsto: El riesgo puede diferir para los recién nacidos, los lactantes y paciente debilitados: Se debe analizar y comprobar la ausencia de *Clostridium perfringens* y *Cronobacter sakazakii* junto con la ausencia de los microorganismos específicos listados, si un ingrediente probiótico o producto terminado está destinado para uso en infantes.

k. Uso de agentes inmunosupresores, corticosteroides;

l. Presencia de enfermedad, heridas, daño de órganos.

3.2.P.2.6 Compatibilidad

En este apartado se debe verificar información referente a la compatibilidad del producto con el diluyente de reconstitución o dispositivo de dosificación (precipitación del principio activo en la solución, sorción en recipientes de administración, estabilidad), esto debe direccionar para dar un soporte a la información incluida en el etiquetado.

3.2.P.3 Manufactura

3.2.P.3.1 Fabricante(s)

Indicar el nombre, dirección y responsabilidad de cada fabricante, incluyendo también lo concerniente a otros roles como envasador.

También se debe presentar la información de cada sitio encargado de los análisis de control de calidad (materias primas y producto terminado) y estabilidad.

3.2.P.3.2 Formula del lote

Presentar la formula del lote que incluye una lista de todos los componentes de la forma farmacéutica a ser usada en el proceso de manufactura, sus cantidades y sus excesos y una referencia de sus estándares de calidad.

3.2.P.3.3 Descripción del proceso de manufactura y controles en proceso

Presentar una descripción del flujo del proceso de manufactura del producto terminado con probióticos formulado a granel y terminado, incluidos los procedimientos para procesamiento, la liofilización (si aplica) y envasado, como una secuencia de pasos. Se debe de proporcionar la escala de producción y tamaño de lote.

Se deberá anexar el diagrama de flujo con los pasos del proceso. Los pasos críticos y puntos en los cuales se llevan a cabo controles en el proceso, pruebas intermedias o control del producto terminado final. Los pasos en el proceso deben tener identificados los parámetros del proceso como tiempo, temperatura o pH; además, los valores numéricos asociados pueden ser presentados como un rango esperado. Los intervalos numéricos para los pasos críticos deben ser justificados. Se debe de justificar el reprocesado de materiales y se debe de presentar cualquier dato que soporte esta justificación.

El proceso de producción debe ser optimizado para minimizar o remover de manera consistente agentes adventicios y tóxicos además de otras impurezas.

3.2.P.3.4 Controles de pasos críticos y sustancias intermedias

Se deben presentar pruebas y criterios de aceptación (con justificación y datos experimentales) realizados a los pasos críticos identificados para asegurar que el proceso está controlado. De igual forma, se debe de presentar información sobre calidad y control de intermediarios aislados durante el proceso (ICH Q2 y Q6B).

3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso

Presentar la descripción, documentación y resultados de los estudios de validación y/o evaluación para pasos críticos del proceso de manufactura. Además, se debe presentar información sobre la evaluación de la seguridad viral, para los agentes adventicios no virales (agentes de encefalopatías espongiforme transmisible, bacterias, micoplasma y hongos) información sobre la prevención y control del proceso de producción (certificados de calidad, pruebas de materias primas y excipientes).

Para los agentes adventicios virales se debe de presentar información de los estudios de evaluación de seguridad viral, los cuales deben demostrar que los materiales usados en la producción son seguros, y el enfoque usado para las pruebas, evaluación y eliminación de los riesgos durante la manufactura son los indicados. (ICH Q5A, Q5D, Q6A y Q6B).

3.2.P.4 Control de los excipientes

3.2.P.4.1 Especificaciones

Excipientes farmacopéicos: Relacionar la farmacopea oficial en Colombia y su edición, de donde se toma la monografía para el análisis del excipiente. El fabricante deberá realizar todas las pruebas descritas en la farmacopea oficial escogida. Es importante incluir una tabla resumen para cada excipiente donde se incluyan las especificaciones con su criterio de aceptación y el método analítico a utilizar.

Excipientes no farmacopéicos: Se aceptará la metodología analítica establecida por el fabricante del medicamento, donde se incluya la descripción detallada de todos los ensayos que se realicen y sus respectivos límites o especificaciones.

3.2.P.4.2 Metodologías analíticas

Presentar las metodologías analíticas utilizadas para analizar los excipientes, según corresponda.

Puede encontrar información adicional al respecto en la Guía ICH Q2.

3.2.P.4.3 Validación de las metodologías analíticas

Presentar la o las validaciones metodologías analíticas utilizadas para analizar los excipientes, según corresponda, incluyendo los datos experimentales de los procedimientos analíticos utilizados para analizar los excipientes.

Puede encontrar información adicional al respecto en las Guías ICH Q2 y Q6B

3.2.P.4.4 Justificación de las especificaciones

En caso de que aplique, presentar la justificación de las especificaciones propuestas para el o los excipientes.

Puede encontrar información adicional al respecto en las Guías ICH Q3C y Q6B

3.2.P.4.5 Excipientes de origen humano o animal

Presentar información referente a agentes adventicios (fuente, especificaciones, descripción de la prueba realizada, datos de seguridad viral). (ICH Q5A, Q5D, Q6A y Q6B).

En el caso de materias primas (principios activos, excipientes e intermediarios de manufactura) de posible origen animal, se debe establecer claramente el origen de estas y de ser necesario debe presentar certificado del proveedor o de la autoridad sanitaria del país, en donde se establezca la ausencia de agentes infecciosos y/o patógenos como la Encefalitis Espongiforme Bovina. Para los productos biológicos hemoderivados se debe adjuntar el certificado de ausencia del virus del Nilo y priones de Encefalitis Espongiforme Bovina.

3.2.P.4.6 Nuevos excipientes

Para los nuevos excipientes se debe presentar la información detallada respecto a la manufactura, caracterización y controles con referencias que soporten los datos de seguridad (clínicos y no clínicos).

3.2.P.5 Control del producto terminado (PT)

3.2.P.5.1 Especificaciones

Presentar información sobre las especificaciones, los límites de aceptación y las metodologías analíticas microbiológicas, bioquímicas y/o genéticas utilizadas para evaluar la seguridad, identidad, pureza y potencia, así como la consistencia lote a lote. En caso de que el producto contenga algún diluyente, se deben presentar sus respectivas especificaciones. Las especificaciones de calidad deberán incluir

certificados analíticos emitidos por el fabricante del medicamento biológico de tres lotes fabricados con el respectivo análisis de los resultados en términos de consistencia de producción. Es importante que las pruebas realizadas sean adecuadas para la forma farmacéutica del medicamento y para el principio activo. Además, tener en cuenta lo siguiente:

- a. Productos farmacopéicos: El interesado debe relacionar la farmacopea oficial para Colombia y su edición, de donde se toma la monografía para el análisis del producto. El fabricante deberá realizar todas las pruebas descritas en la farmacopea oficial escogida.
- b. Productos no farmacopéicos: Se aceptará la metodología analítica establecida por el fabricante del medicamento.

La información dentro de esta sección debe incluir, pero no limitarse a procedimientos de muestreo y una descripción de todos los métodos de prueba que no se hayan descrito en la sección principio activo.

Debe contener especificaciones para las pruebas de liberación/aceptabilidad del producto terminado, tales como:

- Identidad
- Pureza
- Valoración
- Potencia
- Contaminantes (Microorganismos Contaminantes/ Microorganismos Específicos).
- Apariencia/inspección visual;
- Actividad acuosa/ Contenido de agua
- Pruebas de desempeño según la forma farmacéutica: Se recomiendan pruebas de desempeño para las formas farmacéuticas de probióticos, incluidas tabletas, cápsulas, cápsulas de gelatina blanda, gelcaps, polvos o geles masticables, etc.
- Desintegración y disolución
- Variación de peso

3.2.P.5.2 Metodología de análisis y 3.2.P.5.3 Validación de metodología de análisis

Presentar la descripción y validación de los procedimientos analíticos usados para el análisis fisicoquímico y microbiológico del producto terminado incluyendo datos experimentales como lo establece las Guías ICH Q2 y Q6B.

Para los PT farmacopéicos, se debe presentar el o los informes de verificación de las respectivas metodologías de análisis que evalúen las especificaciones con impacto directo en la calidad, seguridad y eficacia del producto, como: la pureza, la potencia, entre otras. Para los análisis microbiológicos (p.ej., esterilidad y endotoxinas), en todos los casos se debe presentar la respectiva validación, considerando que el desarrollo es específico para cada PT.

En el caso de los métodos de análisis microbiológicos se debe establecer si el método para la detección de un microorganismo específico descrito en las farmacopeas oficiales en Colombia es adecuado para el LBP. Cuando el LBP a analizar impide la detección de microorganismos específicos o tiene actividad inhibitoria, se debe realizar lo descrito en la respectiva farmacopea para dichos casos.

En caso de que se utilicen agentes tensioactivos para la preparación de muestras, debe demostrarse su ausencia de toxicidad para los microorganismos contaminantes diana y su compatibilidad con los inactivadores utilizados.

El número de microorganismos, expresado en UFC, se determina mediante una prueba de enumeración microbiana adecuada, por ejemplo, mediante el método de vertido en placa o el método de dispersión superficial.

3.2.P.5.4 Análisis de lote

Presentar una descripción del lote y los resultados de análisis, en el cual se debe incluir al menos tres certificados de liberación de lotes de producto terminado con vigencia no mayor a dos años, para demostrar la consistencia del proceso. Lo mencionado previamente de acuerdo con lo establecido en las Guías ICH Q3B, Q3C y Q6B.

3.2.P.5.5 Caracterización de impurezas

Presentar la información respecto a la caracterización de impurezas relacionadas con el producto y con el proceso como lo establece las Guías ICH Q5C y Q6B. Se deben describir las impurezas no relacionadas con el producto.

3.2.P.5.6 Justificación de las especificaciones

Presentar la justificación técnica y científica de las especificaciones establecidas para el PT.

Puede encontrar información adicional al respecto en las Guías ICH Q3B, Q3C, Q3D y Q6A.

3.2.P.6 Estándares o materiales de referencia

Presentar información del estándar o materiales de referencia usados para las pruebas del producto terminado como lo establece la Guía ICH Q6B.

3.2.P.7 Sistema de envase cierre

Se debe presentar información acerca de la idoneidad del sistema envase cierre usado para el almacenamiento, transporte y uso del PT, considerando la elección de materiales, protección del humedad y luz, la compatibilidad de los materiales con la forma farmacéutica (incluyendo adsorción y lixiviación), seguridad de los materiales y la elaboración (como la reproducibilidad de la dosis).

En este apartado se debe presentar una descripción del sistema envase cierre, incluyendo la identidad de los materiales de cada componente del empaque primario y su especificación, la cual debe incluir descripción e identificación (dimensiones críticas con dibujos), así como los métodos no farmacopéicos (con validación).

Para los componentes del empaque secundario no funcionales (aquellos que no proporcionan protección adicional) solo se debe de presentar una breve descripción, sin embargo, para los componentes del empaque secundario funcionales se debe de presentar la descripción de sus componentes.

3.2.P.8 Estabilidad

3.2.P.8.1 Resumen de estabilidad y conclusiones (Resolución 3690 del 2016)

Incluir información acerca del protocolo seguido para realizar los estudios de estabilidad del producto terminado, así como el informe final del estudio donde se incluya una breve discusión de los resultados y conclusiones, el propósito de las condiciones de almacenamiento y vida útil del producto, la información debe de incluir resultados de degradación forzada y condiciones de estrés. En el caso de productos multidosis o productos que requieran dilución o reconstitución antes del uso, se debe presentar la información de estudios de estabilidad en uso de acuerdo con la regulación vigente. Además, se debe presentar información de los procedimientos analíticos usados para generar los datos y de su validación de acuerdo con lo establecido por las guías ICH Q1A, ICHQ1B y ICH Q5C.

Cuando el granel producto terminado se requiera transportar entre plantas, se debe presentar la información que demuestre que durante el transporte se mantienen las condiciones ambientales controladas de acuerdo con los estudios de estabilidad. En caso de que se empleen condiciones específicas para el transporte, se debe presentar la información correspondiente.

3.2.P.8.2 Protocolo de estabilidad post aprobación y garantía de estabilidad

Presentar información acerca del protocolo de los estudios de estabilidad post aprobación y el compromiso de estabilidad del producto terminado como lo establecen las guías ICH Q1A y ICH Q5C.

3.2.P.8.3 Datos de estabilidad (Resolución 3690 del 2016)

Los resultados de los estudios de estabilidad deben presentarse en un formato apropiado (por ejemplo, tabular, gráfico, narrativo). Se debe incluir información sobre los procedimientos analíticos utilizados para generar los datos y la validación de estos procedimientos. Además de lo mencionado, el informe debe considerar aspectos como:

- Objetivo
- Denominación común internacional del principio activo
- Forma farmacéutica
- Presentación comercial
- Material de envase
- Condiciones de almacenamiento
- Fabricante del producto terminado
- Lotes sometidos al estudio
- Tamaño de los lotes sometidos a estudio
- Especificaciones que determinen la estabilidad del producto terminado: como mínimo deberá incluirse apariencia, identidad, potencia, seguridad, termoestabilidad (cuando aplique), esterilidad.
- Metodología analítica a emplear
- Datos resumidos tabulados
- Conclusiones
- Bibliografía

Estudios de Excursiones de temperatura (TRS 999 A5 - TRS 953 A2): En este apartado se debe presentar información referente a los protocolos de estudios de excursiones de temperatura evaluados en el producto terminado, en caso de que el producto alergénico sea almacenado en condiciones de refrigeración. Además, el efecto de las excursiones relacionadas con el fallo del equipo debe informarse si se considera que afecta a los resultados de la estabilidad. Las excursiones que excedan las tolerancias definidas por más de 24 horas deben ser descritas en el informe del estudio y sus efectos evaluados de acuerdo con lo establecido en el *WHO Technical Report Series, No. 953, 2009 Annex 2 Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products*.

3.2.A APENDICES

3.2.A.1 Equipos y plantas

Presentar un diagrama que ilustre el flujo de la manufactura incluyendo el movimiento de materias primas, personal, residuos y productos intermedios dentro y fuera de la manufactura, la información debe ser presentada con respecto a las áreas adyacentes o edificios que pueden ser motivo de preocupación para mantener la integridad del producto. La información sobre todos los productos desarrollados y fabricados en las mismas áreas, además se debe de presentar una descripción de los equipos que tienen contacto con el producto (dedicado o multiuso), información sobre la limpieza, preparación, esterilización y almacenamiento del equipo y materiales también es necesario que se incluya en los procedimientos, también es importante que se agregue información de las características del diseño del instalación (clasificación de áreas) para la prevención de contaminación cruzada de áreas y equipos donde se operan las preparaciones de bancos celulares y manufactura de productos.

3.2.A.2 Evaluación de seguridad de agentes adventicios:

Presentar información que evalúe el riesgo con respecto a la posible contaminación con agentes adventicios.

a. Para los agentes adventicios no virales: Deberá proporcionarse información detallada sobre la prevención y el control de agentes adventicios no víricos (por ejemplo, agentes de encefalopatía espongiforme transmisibles, bacterias, micoplasma, hongos). Esta información puede incluir, por ejemplo, la certificación y/o pruebas de materias primas y excipientes, y el control del proceso de producción, según sea apropiado para el material, proceso y agente.

b. Para los agentes adventicios virales: En esta sección se debe proporcionar información detallada de los estudios de evaluación de la seguridad viral. Los estudios de evaluación viral deben demostrar que los materiales utilizados en la producción son considerados seguros y que los enfoques utilizados para probar, evaluar y eliminar los riesgos potenciales durante la manufactura son adecuados. El solicitante debe referirse a Q5A, Q5D y Q6B para mayor orientación.

c. Materiales de origen biológico: Se debe proporcionar información esencial para evaluar la seguridad viral de los materiales de origen animal o humano utilizados en el proceso de manufactura. Se debe demostrar la contribución de los procesos de producción hacia la inactivación o remoción de contaminación viral potencial.

3.2.R Información para Colombia

3.2.R.1 Validación de cadena de frío

En este apartado se debe de presentar la información referente a la validación de la cadena de frío de acuerdo con lo establecido en la Resolución 3690 de 2016 Artículo 3, Parágrafo 1. Los medicamentos biológicos que requieren cadena de frío deben presentar los documentos que soporten la validación de la cadena de frío.

3.2.R.2 Dispositivos médicos

Presentar la información de evaluación de los factores asociados con el desempeño funcional del dispositivo, considerando aspectos como dosificación (precisión y exactitud de la dosis), funcionalidad mecánica, método de administración, factores fisiológicos de la población objetivo, etc. Se debe simular, tanto como sea posible, las condiciones reales de uso del producto con el dispositivo, teniendo en cuenta las condiciones de uso (p.ej., agitación, cambios súbitos de temperatura, etc.).

Se debe garantizar que se mantiene la consistencia de la dosis entregada desde la liberación del producto hasta el final de su vida útil.

Los dispositivos médicos que acompañen las presentaciones solicitadas deberán estar incluidos en el certificado de producto farmacéutico (CVL) o contar con el registro sanitario otorgado por el INVIMA en Colombia, de acuerdo con las características del dispositivo.

3.2.R.3 Documentos específicos adicionales

Esta sección es de diligenciamiento opcional y puede ser utilizada por el interesado para incluir información técnica adicional que considere necesaria para soportar la solicitud del trámite, como por ejemplo evidencia de literatura científica o declaraciones específicas sobre algún tema particular de la solicitud.

3.2.R.4 Archivos maestros y certificados de idoneidad

Esta sección puede ser utilizada por el interesado para incluir información técnica adicional, que soporte ítems de calidad relacionados con la manufactura del principio activo y producto terminado.

3.2.R.5. Demostración de comparabilidad

3.2.R.5.2 Demostración de la comparabilidad (con el mismo producto)

En esta sección se deberá incluir el ejercicio de comparabilidad entre el medicamento y ese mismo medicamento cuando se realicen cambios en su proceso de manufactura que puedan afectar la

calidad, seguridad y eficacia del producto, teniendo en cuenta no solo los estudios de caracterización del principio activo, sino también la validación del proceso de fabricación, así como los controles en proceso y los datos de estabilidad.

La determinación de la comparabilidad puede basarse en una combinación de pruebas analíticas, ensayos biológicos y, en algunos casos, datos no clínicos y clínicos. Si un fabricante puede garantizar la comparabilidad únicamente mediante estudios analíticos, no se requieren estudios no clínicos o clínicos con el producto posterior al cambio. Sin embargo, cuando no se ha establecido la relación entre atributos de calidad específicos y la seguridad y eficacia, y se observan diferencias en los atributos de calidad entre el producto previo al cambio y el posterior al cambio, podría resultar apropiado incluir una combinación de estudios de calidad, no clínicos y/o clínicos en el ejercicio de comparabilidad, en cuyo caso, deberá aportar dichos estudios en los módulos de seguridad y eficacia respectivos.

La información a presentar podrá ajustarse a los lineamientos de la Resolución 2950 de 2019 y la Guía ICH Q5E "COMPARABILITY OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS SUBJECT TO CHANGES IN THEIR MANUFACTURING PROCESS".

El ejercicio de comparabilidad deberá incluir el protocolo del estudio, caracterización y resultados y análisis. Adicionalmente, se debe realizar la evaluación del cambio en el proceso considerando factores tales como la criticidad de la etapa del proceso y del cambio propuesto, la ubicación del cambio y su posible repercusión en otras etapas del proceso, así como el tipo y el alcance de dicho cambio. Se debe confirmar que los controles del proceso modificado ofrezcan un control de la calidad del producto al menos similar o más eficaz que el del proceso original.

E. RADIOFÁRMACOS

En esta sección se desarrollan los numerales del CTD conforme a los lineamientos técnicos expuestos en la información contenida en la guía *GUIDELINE ON RADIOPHARMACEUTICALS, European Medicines Agency Doc. Ref. EMEA/CHMP/QWP/306970/2007* y otras guías técnicas internacionales como las ICH.

En el caso de los radiofármacos de origen biotecnológico / biológico, deben considerarse los aspectos descritos en las secciones 3.2.S.2.3 Control de materiales, 3.2.P.4 Control de los excipientes y 3.2.A.2 Evaluación de la seguridad frente a agentes adventicios en los casos que les sea aplicable.

3.1. Tabla de contenido

Incluir la tabla de contenido de la información presentada para el Módulo 3.

3.2. Desarrollo del módulo

3.2.S Ingrediente farmacéutico activo (IFA)

Dentro de los radiofármacos se deben tener las siguientes consideraciones respecto del IFA:

- En un generador de radionúclidos, tanto el radionúclido padre como el radionúclido hijo deben considerarse como IFAs.
- Para los Kits, se considera que el IFA es aquella parte de la formulación que está destinada a llevar o unir el radionúclido o a permitir su unión. Además, la forma radiomarcada obtenida después del radiomarcaje con un radionúclido adecuado debe ser descrita.

3.2.S.1 Información general

La información de esta sección se debe presentar para cada IFA que contenga el producto objeto de evaluación.

3.2.S.1.1 Nomenclatura

Presentar la información sobre la nomenclatura o denominación del IFA. Por ejemplo: Denominación Común Internacional (DCI) recomendada, Nombre compendial, si aplica, nombre(s) químico(s), otros nombres no propietarios, como nombre nacional, nombre adoptado de los Estados Unidos (USAN), nombre japonés aceptado (JAN), Nombre Aprobado Británico (BAN) y Número de registro del Chemical Abstracts Service (CAS).

3.2.S.1.2 Estructura

Presentar la fórmula estructural indicando, cuando sea posible, la posición del radionúclido. Para los kits, describir la estructura del compuesto radiomarcado, si es posible.

3.2.S.1.3 Propiedades generales

Presentar la información sobre las propiedades fisicoquímicas y otras propiedades relevantes del IFA incluyendo la actividad biológica en el caso de IFA de origen biotecnológico.

En el caso de los radionúclidos, debe especificarse su fuente, es decir, si es de fisión o no, se deben indicar las características de desintegración del radionúclido. Se debe indicar el tiempo de vida media, el tipo de desintegración, la energía y demás características físicas del radionúclido. Debe proporcionarse información sobre si el radionúclido es libre de portador, incluye portador añadido o no tiene portador añadido.

3.2.S.2 Manufactura del IFA

3.2.S.2.1 Información del o los fabricantes

Presentar el nombre, dirección y responsabilidad de cada fabricante del IFA.

3.2.S.2.2 Descripción del proceso de manufactura y controles del proceso

Presentar la descripción detallada del proceso de manufactura y los controles en proceso aplicados, teniendo en cuenta lo siguiente:

- Diagrama de flujo del o los procesos de obtención del IFA que incluya los materiales de partida y sus cantidades, intermedios y reactivos que intervienen en la fabricación del IFA, cuando sea aplicable.
- Narrativa secuencial del procedimiento de fabricación, incluyendo cantidades de materias primas, reflejando la escala representativa del lote comercial, identificación de etapas críticas, controles del proceso, equipos y condiciones operativas.
- En el caso de los radionúclidos, esto debería incluir la fuente de cualquier material objeto de irradiación y el lugar o lugares en los que se produce la irradiación.
- Para los componentes radiactivos, se requiere una descripción completa del proceso de producción del radionúclido (aislamiento o fabricación del material de partida radiactivo).

3.2.S.2.3 Control de materiales

Cuando corresponda, se debe presentar información detallada sobre la calidad y los controles aplicados a cada material empleado en el proceso de fabricación, incluyendo materias primas, materiales de partida y disolventes. Es necesario identificar la etapa específica del proceso en la que se utiliza cada material y demostrar el cumplimiento de los estándares pertinentes para su uso previsto.

En el caso de IFA de origen biotecnológico, deben considerarse especialmente los siguientes aspectos:

- Actividad biológica y especificidad de anticuerpos o péptidos.
- Ausencia de agentes patógenos
- Ausencia de ADN contaminante o de proteínas extrañas.

La seguridad en cuanto a ADN, virus, priones, inmunogenicidad y actividad inmunológica de anticuerpos, proteínas o péptidos debe ser evaluada cuidadosamente. La inmunogenicidad debe investigarse especialmente en preparaciones biotecnológicas (como anticuerpos, proteínas y péptidos) y en productos derivados de sangre humana usados como sustancias transportadoras.

Virología (incluidos los priones), contenido de ADN. Esta información es esencial para los radiofármacos biotecnológicos o para los radiofármacos derivados de sangre humana.

Cuando corresponda, esta información puede presentarse como referencia cruzada en la sección 3.2.P.4 Control de los excipientes.

Para los materiales de origen biológico, esto puede incluir información relacionada con la fuente, el proceso de fabricación y la caracterización. Si aplica, los detalles deben presentarse en la sección 3.2.A.2 Evaluación de la seguridad frente a agentes adventicios.

3.2.S.2.4 Control de pasos críticos y sustancias intermedias

Pasos críticos: Presentar los análisis y criterios de aceptación (con justificación, incluyendo datos experimentales) aplicados en los pasos críticos identificados en la sección 3.2.S.2.2 del proceso de manufactura, con el fin de asegurar que el proceso esté adecuadamente controlado.

Sustancias intermedias: cuando aplique, incluir información sobre la calidad y el control de las sustancias intermedias aisladas durante el proceso de manufactura.

3.2.S.2.5 Validación y/o evaluación del proceso

Presentar los estudios de validación y/o evaluación del proceso de manufactura, especialmente para operaciones asépticas y de esterilización. La información debe demostrar que el proceso de manufactura es adecuado para el propósito y debe justificar la selección de controles (parámetros operacionales y pruebas en proceso) y sus límites para pasos críticos en la manufactura. En caso de que se presente dentro de la validación del proceso de manufactura del PFT, hacer la referencia a que la información se encuentra en la sección 3.2.P.3.5.

3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de manufactura

Presentar la descripción y discusión de los cambios significativos realizados en el proceso de manufactura y/o en el sitio de fabricación del IFA utilizado en la producción de lotes no clínicos, clínicos, de

escalado, piloto y, si está disponible, de producción comercial.

Debe hacerse referencia a los datos del IFA proporcionados en la sección 3.2.S.4.4.

Puede encontrar información adicional al respecto en la Guía ICH Q3A

3.2.S.3 Caracterización del IFA

3.2.S.3.1 Elucidación de la estructura y otras características

Suministrar la confirmación de la estructura del IFA basada, por ejemplo, en la ruta de síntesis y análisis espectrales. También debe incluir información sobre:

- El potencial de isomería.
- La identificación de la estereoquímica.

En el caso de IFA de origen biotecnológico, debe presentarse información sobre la estructura primaria a la cuaternaria, actividad biológica y propiedades inmunoquímicas, cuando aplique. Puede encontrar información adicional al respecto en la Guía ICH Q6A

3.2.S.3.2 Impurezas

Presentar la descripción de las impurezas radionuclídicas incluyendo información detallada sobre sus características físicas. Asimismo, es necesario analizar las impurezas radioquímicas y considerar el impacto de la radiólisis sobre la pureza. Cuando el IFA no se aísla durante el proceso de fabricación, la información sobre impurezas puede presentarse en la sección 3.2.P.5.5, correspondiente a la caracterización de impurezas.

Puede encontrar información adicional al respecto en las Guías ICH Q3A y Q6A.

3.2.S.4 Control del IFA

3.2.S.4.1 Especificaciones

Suministrar las especificaciones del IFA, que incluye los análisis, límites de aceptación y referencias a los métodos analíticos utilizados.

Para las sustancias radiactivas, la especificación debe incluir la identidad y pureza radionuclídica, la identidad y pureza radioquímica, la radioactividad específica y la concentración radioactiva. Cuando el IFA no se aísla durante el proceso de producción, la información sobre las especificaciones puede presentarse en la sección 3.2.P.5.1 Especificaciones, del PFT.

Puede encontrar información adicional al respecto en la Guía ICH Q6A

3.2.S.4.2 Metodologías analíticas

Presentar las metodologías analíticas utilizadas para analizar el IFA.

Puede encontrar información adicional al respecto en la Guía ICH Q2

3.2.S.4.3 Validación de metodologías analíticas

Presentar la información de validación de las metodologías analíticas, incluyendo los datos experimentales que demuestren que los métodos utilizados son adecuados para su propósito. Para los procedimientos de medición de la radiactividad, se debe proporcionar información sobre la calibración del equipo.

Puede encontrar información adicional al respecto en la Guía ICH Q2

3.2.S.4.4 Análisis de lotes

Presentar la descripción de los lotes analizados y los resultados obtenidos, para demostrar la consistencia del proceso de manufactura y el cumplimiento de las especificaciones. Incluir al menos tres certificados de liberación de lotes de IFA con vigencia no mayor a dos años.

Puede encontrar información adicional al respecto en las Guías ICH Q3A y Q6A

3.2.S.4.5 Justificación de especificaciones

Incluir la justificación técnica y científica de los parámetros y límites establecidos en las especificaciones del IFA.

Puede encontrar información adicional al respecto en las Guías ICH Q3A y Q6A

3.2.S.5 Estándares o materiales de referencia

Se debe proporcionar información sobre los estándares de referencia o materiales de referencia utilizados para las pruebas del IFA.

Cuando aplique, debe presentar información sobre los estándares de calibración utilizados en las mediciones de radiactividad. Si no se dispone de un estándar trazable adecuado del isótopo, se debe justificar el uso de otro método de calibración.

Puede encontrar información adicional al respecto en la Guía ICH Q6A

3.2.S.6 Sistema de envase cierre

Presentar la descripción del sistema de envase cierre, cuando aplique, incluyendo la identidad de los materiales de construcción de cada componente del envase primario y las especificaciones correspondientes, que deben incluir la descripción e identificación.

Para los empaques secundarios no funcionales (p.ej. aquellos que no proporcionan protección adicional), solo se requiere una descripción breve de los componentes. Para los empaques secundarios funcionales se debe presentar información adicional sobre sus componentes.

Cuando corresponda, se debe discutir la idoneidad del sistema respecto, por ejemplo, a la elección de materiales, compatibilidad de los materiales con el IFA. El recipiente de blindaje es un embalaje secundario y solo debe ser descrito brevemente.

3.2.S.7 Estabilidad

3.2.S.7.1 Resumen de estabilidad y conclusiones

Presentar información de los tipos de estudios realizados, protocolos empleados y el informe con soportes de los resultados de los estudios. El informe debe incluir resultados, así como conclusiones respecto a las condiciones de almacenamiento y vida útil.

Puede encontrar información adicional al respecto en la serie de Guías ICH Q1

3.2.S.7.2 Protocolo de estudios de estabilidad post aprobación y garantía de estabilidad

Presentar, según corresponda, el protocolo de los estudios de estabilidad post aprobación del IFA.

Puede encontrar información adicional al respecto en la serie de Guías ICH Q1.

3.2.S.7.3 Datos de estabilidad

Presentar los resultados de los estudios de estabilidad en un formato apropiado, como tabular, gráfico o narrativo. Se debe incluir información sobre los métodos analíticos utilizados para obtener los datos y la validación de estos métodos. Además de lo mencionado, según aplique, el informe debe considerar aspectos como:

- Nombre del IFA (en Denominación Común Internacional).
- Fabricante del IFA, envasador y/o acondicionador, si aplica.
- Objetivo del estudio de estabilidad.
- Tipo de estudio de estabilidad y condiciones.
- Número, tamaño y fecha de fabricación de los lotes.
- Descripción del material de envase (s), cierre y empaque (si aplica).
- Duración del estudio, frecuencia y tiempos de muestreo.
- Especificaciones y criterios de aceptación.
- Vida útil y condiciones de almacenamiento.

- Condiciones recomendadas para la distribución.
- Análisis de resultados y conclusiones.

La vida útil y las condiciones de almacenamiento del IFA deben especificarse y justificarse. Las directrices generales de estabilidad son plenamente aplicables al IFA no marcado que se utiliza en kits. Sin embargo, no se aplican completamente para los IFA usados en radiofármacos listos para usar, generadores de radionúclidos y precursores radiactivos, debido a la naturaleza radioactiva de estas sustancias.

Puede encontrar información adicional al respecto en la serie de Guías ICH Q1 y Q2.

3.2.P Producto Farmacéutico Terminado (PFT)

3.2.P.1 Descripción y composición del PFT

Presentar la descripción del PFT radiofarmacéutico y su composición. La información debe incluir, por ejemplo:

- Descripción de la forma farmacéutica.
- Composición del producto, listando todos los componentes de la forma farmacéutica y su cantidad por unidad (incluidos los excesos, si los hubiera) la función de los componentes y una referencia a sus estándares de calidad (por ejemplo, especificaciones de la farmacopea oficial en Colombia o del fabricante).
- Descripción del eluyente* acompañante, cuando aplica, como en el caso de generadores de radionúclidos.
- Tipo de sistema envase cierre empleado para la forma farmacéutica y el eluyente, si aplica.
- Radioisótopo adecuado para el radiomarcaje si corresponde, por ejemplo, para los kits.
- La radiactividad puede expresarse en becquerels o en milicurios en una fecha determinada y, si procede, también la hora.
- Si se establece una hora de calibración, se debe indicar la zona horaria utilizada (p. ej., GMT/CET/UCT).
- Siempre que sea factible, debe indicarse la radiactividad específica (sin portadores, sin portadores añadidos o con portadores añadidos).
- Deberá incluir una concentración radiactiva (actividad volumétrica en Bq/mL, mCi/mL) en la solicitud de radiofármacos presentados como soluciones.

* En el caso de los generadores de radionúclidos, la información sobre el eluyente se debe presentar en una sección "P" por separado, según corresponda.

Puede encontrar información adicional al respecto en la Guía ICH Q6A.

3.2.P.2 Desarrollo farmacéutico

La sección de desarrollo farmacéutico debe contener la información sobre el desarrollo del producto, incluyendo los estudios realizados para establecer que la forma farmacéutica, la formulación, el proceso de manufactura, el sistema de envase cierre, los atributos microbiológicos e instrucciones de uso, son apropiados para el propósito especificado en la solicitud. Los estudios descritos en esta sección se distinguen de los análisis de control de rutina realizadas de acuerdo con las especificaciones.

Además, en esta sección se deben identificar y describir los atributos de la formulación y el proceso (parámetros críticos) que pueden influir en la reproducibilidad del lote, el rendimiento y la calidad del producto terminado. En esta sección también se pueden incluir los datos de soporte y los resultados de estudios específicos o información de literatura científica. Se puede hacer referencia a los datos de soporte adicionales en las secciones clínicas o no clínicas relevantes de la solicitud.

Debe proporcionar información del trabajo de desarrollo farmacéutico realizado, incluyendo la formulación, el tamaño de lote, entre otros, así como el método de fabricación, para determinar que el radionúclido, el IFA, o el radiofármaco; y cualquier otro ligando o precursor utilizado en la producción del producto es satisfactorio para el uso previsto del producto farmacéutico terminado.

Puede encontrar información adicional al respecto en la Guía ICH Q6A, (ICH Q8).

3.2.P.2.1 Componentes del PFT

3.2.P.2.1.1 Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)

Presentar las consideraciones o evaluación de la compatibilidad del IFA con los excipientes descritos en la sección 3.2.P.1, junto con lo referente a las características fisicoquímicas relevantes del IFA (p. ej. contenido de agua, solubilidad, distribución del tamaño de partícula) que pueden influir en el desempeño del PFT. En el caso de los productos con más de un IFA, se debe contar con la evaluación de la compatibilidad de los IFA entre sí.

El IFA se debe describir con certeza, indicando si corresponde a una sal u otra forma química particular (si aplica). Se deberá aclarar si corresponde al equivalente del forma ácida, básica o anhidra del IFA cuando sea procedente.

3.2.P.2.1.2 Excipientes

Presentar las consideraciones para la elección de los excipientes descritos en la sección 3.2.P.1, de acuerdo con sus respectivas funciones, su concentración y las características que pueden influir en el desempeño del PFT. Debe discutirse la influencia de la radiactividad en los excipientes.

Cada sustancia de la fórmula del PFT debe ser identificada con nombre genérico, no deben reportarse con nombres de marca y el IFA debe reportarse según la Denominación Común Internacional (DCI).

3.2.P.2.2 Producto Farmacéutico Terminado

3.2.P.2.2.1 Desarrollo de la formulación

Presentar un breve resumen que describa el desarrollo del PFT, teniendo en cuenta la vía de administración y uso propuestos. Se debe proporcionar información sobre la actividad, actividad específica, portadores, excipientes, con detalles de función, especificaciones de pureza, pH, etc.

Para los kits, generadores de radionúclidos y precursores radiofarmacéuticos en solución, deben describirse y documentarse, en particular, las posibles interferencias en la radiomarcación. Esto se aplica especialmente si sustancias como el plástico y el metal pueden interferir con la radiomarcación o la adsorción del IFA. Se deben presentar los datos sobre la estabilidad de las partículas (p. ej., tamaño coloidal), después de la reconstitución, según corresponda.

3.2.P.2.2.2 Excesos

Cuando corresponda, se debe presentar información referente a cualquier exceso en la formulación descrita en 3.2.P.1 con su respectiva justificación.

3.2.P.2.2.3 Propiedades físicoquímicas y biológicas

Cuando corresponda, se debe presentar información de los parámetros relevantes para el desempeño del PFT, como pH, reconstitución, distribución del tamaño de partícula, portadores, actividad específica, polimorfismo, entre otros.

3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de manufactura

Deberá presentarse una justificación detallada para la selección y optimización del proceso de manufactura descrito en el numeral 3.2.P.3.3, haciendo especial énfasis en la identificación y control de los aspectos críticos del proceso. Asimismo, se debe considerar lo siguiente:

a. Para los kits:

- Debe demostrarse completamente la idoneidad del procedimiento de marcaje propuesto, utilizando los extremos de volumen y radiactividad recomendados.
- Las especificaciones del material radiactivo necesario para marcar los kits deben establecerse, cuando sea necesario. Las especificaciones deben incluir, por ejemplo, contenido de radiactividad, volumen, pureza y pH.
- Las instrucciones para la preparación final, incluyendo el tiempo de reacción y cualquier manipulación necesaria durante la preparación final (incluida la dilución antes de la administración cuando sea relevante), deben detallarse y justificarse. Cualquier requisito especial de calidad para el diluyente debe indicarse cuando corresponda.
- Los procedimientos de control de calidad que aplicará el usuario final deben justificarse durante el desarrollo farmacéutico. Deben demostrarse la reproducibilidad y la robustez. Además, el método de control de calidad recomendado por el fabricante en la ficha técnica debe validarse frente al método de control de calidad aplicado por el fabricante para la liberación de lotes.

b. Para generadores de radionúclidos:

- Debe proporcionarse una descripción general del sistema, con una descripción detallada de aquellos componentes que puedan influir en la composición del eluato.
- Deben describirse los materiales suministrados con el generador para permitir la elución (por ejemplo, eluyente y viales evacuados).
- Las recomendaciones para el uso de los generadores deben discutirse y documentarse. Deben abordarse las medidas a tomar para evitar el mal funcionamiento debido a un uso incorrecto (por ejemplo, durante el transporte o el secado).
- Debe discutirse la influencia de la pureza de cualquier sustancia (por ejemplo, reactivos y materiales como tubos, filtros, materiales de columna) utilizada en la producción de radiofármacos en unidades automatizadas (por ejemplo, radiofármacos PET), así como la influencia de los parámetros de este proceso en la calidad de la preparación final.
- Las impurezas potenciales y reales deben considerarse no solo por cualquier efecto directo sobre el paciente, sino también por su posible influencia en la pureza radioquímica y/o la biodistribución del producto.

3.2.P.2.4 Sistema de envase cierre

Presentar el análisis de la idoneidad del sistema envase cierre descrito en el numeral 3.2.P.7, utilizado para el almacenamiento, transporte (envío) y uso del PFT. Este análisis debe considerar, por ejemplo, la elección de los materiales, cuando aplique la protección contra la humedad y la luz, la compatibilidad de los materiales de construcción con la forma farmacéutica (incluyendo adsorción, absorción, lixiviación), la seguridad de los materiales de construcción y el desempeño (como la reproducibilidad de la administración de la dosis desde el dispositivo cuando se presenta como parte del PFT).

La compatibilidad del producto radiomarcado con el envase y el cierre debe considerarse y validarse cuando corresponda. Debe describirse si se observan o se esperan problemas de compatibilidad entre el producto y los materiales representativos de jeringa o los cierres de envases utilizados para las dosis del paciente. El contenedor de protección radiológica es un embalaje secundario y solo debe describirse brevemente.

3.2.P.2.5 Atributos microbiológicos

Presentar información del análisis de los atributos microbiológicos de la forma farmacéutica. En el caso de los productos estériles, se debe evaluar además la integridad del sistema envase cierre para prevenir la contaminación microbiana.

3.2.P.2.6 Compatibilidad

Cuando aplique, presentar información referente a la compatibilidad del PFT con el o los diluyentes de reconstitución o dispositivos de dosificación (p.ej., precipitación del IFA en solución, sorción en los recipientes de inyección, estabilidad), que, según corresponda, dará soporte a la información adicional a incluir en el etiquetado.

Presentar, especialmente para los kits, la compatibilidad del producto con el o los diluyentes de reconstitución o dispositivos de dosificación.

3.2.P.3 Manufactura

3.2.P.3.1 Fabricante(s)

Indicar el nombre, dirección y responsabilidad de cada fabricante y cada sitio de producción propuesto o instalación involucrada en la manufactura.

También se debe presentar la información de cada sitio encargado de los análisis de control de calidad (materias primas y producto terminado) y estabilidad.

3.2.P.3.2 Formula del lote

Presentar la fórmula por lote que incluya una lista de todos los componentes de la forma farmacéutica que se utilizará en el proceso de manufactura, cantidades y excesos por lote y la referencia a sus estándares de calidad.

Los tamaños de lote de los productos radiofarmacéuticos que contienen radionúclidos pueden variar de lote a lote, puede establecerse el tamaño mínimo y máximo de lotes que se puede aplicar en la manufactura comercial, sin embargo, se deben definir en el expediente y estar justificados por los datos del proceso de validación. La fórmula correspondiente debe presentarse dividida en dos partes, así: IFA(s) y excipientes (estabilizadores, vehículos y otros compuestos en general).

3.2.P.3.3 Descripción del proceso de manufactura y controles en proceso

Presentar un diagrama de flujo que indique los pasos del proceso y dónde ingresan los materiales al proceso, así como identificar los pasos críticos y puntos en los que se llevan a cabo los controles de proceso, los análisis intermedios o los controles del producto final.

También se debe presentar la descripción detallada del proceso de manufactura, incluyendo en todas las etapas, la información detallada de los diferentes parámetros (p.ej., tiempo, temperatura, pH, etc.), la secuencia de pasos realizados, lo relacionado con el proceso de acondicionamiento (primario y secundario) y lo referente a los controles que se realizan en esa etapa y la escala de producción. Según corresponda, los valores numéricos asociados al proceso se pueden presentar como un rango esperado. Los intervalos numéricos para los pasos críticos deben justificarse en la sección 3.2.P.3.4.

Además del proceso de manufactura, en el expediente debe describirse:

- Para los kits, se debe proporcionar una descripción detallada del procedimiento de marcaje radiactivo.
- Para los generadores de radionúclidos, se debe incluir una descripción detallada del procedimiento de elución. Debido a la complejidad de la producción de radiofármacos como los generadores, se debe prestar especial atención a los métodos para obtener y mantener la esterilidad durante la fabricación (preparación y ensamblaje).
- En el caso de radiofármacos en suspensión, se debe proporcionar información sobre la distribución del tamaño de las partículas.

3.2.P.3.4 Control de pasos críticos y sustancias intermedias

Pasos críticos: Presentar los análisis y criterios de aceptación (con justificación y datos experimentales) realizados en los pasos críticos identificadas en el proceso de manufactura, para garantizar que el proceso está controlado.

Sustancias intermedias: presentar información sobre la calidad y el control de las sustancias intermedias aislados durante el proceso.

Puede encontrar información adicional al respecto en las Guías ICH Q2 y Q6A.

3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso

Se debe presentar la descripción, documentación y resultados de los estudios de validación y/o evaluación de los pasos o análisis críticos del proceso de manufactura (p.ej., validación del proceso de esterilización o llenado aséptico). Según corresponda, también se debe presentar información de la evaluación de la seguridad viral en la sección 3.2.A.2 cuando sea aplicable.

3.2.P.4 Control de los excipientes

3.2.P.4.1 Especificaciones

Presentar para todos los excipientes la información de las especificaciones, con su criterio de aceptación y el método analítico a utilizar. En el caso de excipientes farmacopéicos, presentar todos los análisis descritos en la respectiva farmacopea oficialmente aceptada en Colombia. Para excipientes no farmacopéicos, presentar los análisis de acuerdo con lo descrito por el fabricante del excipiente.

Puede encontrar información adicional al respecto en la Guía ICH Q6A.

3.2.P.4.2 Metodologías analíticas

Presentar las metodologías analíticas utilizadas para analizar los excipientes, según corresponda.

Puede encontrar información adicional al respecto en la Guía ICH Q2.

3.2.P.4.3 Validación de las metodologías analíticas

Presentar la o las validaciones metodologías analíticas utilizadas para analizar los excipientes, según corresponda, incluyendo los datos experimentales de los procedimientos analíticos utilizados para analizar los excipientes.

Puede encontrar información adicional al respecto en la Guía ICH Q2.

3.2.P.4.4 Justificación de las especificaciones

En caso de que aplique, presentar la justificación de las especificaciones propuestas para el o los excipientes.

3.2.P.4.5 Excipientes de origen humano o animal

Si el producto tiene excipientes de origen humano o animal, presentar información sobre los agentes adventicios, virología (incluidos los priones), contenido de ADN. Esta información es esencial para los productos biotecnológicos o para los productos derivados de la sangre humana. La información detallada se reporta en la sección 3.2.A.2 cuando aplique.

En el caso de materias primas (IFA, excipientes y sustancias intermedias) de origen humano o animal, se debe establecer claramente el origen de estas y según corresponda, se debe presentar el certificado del proveedor o de la autoridad sanitaria del país, en donde se establezca la ausencia de agentes infecciosos y/o patógenos transmisibles.

3.2.P.4.6 Nuevos excipientes

Para los nuevos excipientes se debe presentar la información detallada sobre la manufactura, caracterización y controles con referencias que soporten los datos de seguridad (clínicos y no clínicos).

3.2.P.5 Control del PFT

3.2.P.5.1 Especificaciones

Indicar si las especificaciones del producto son farmacopéicas o se utilizan las especificaciones propias del fabricante, en este último caso se requiere adjuntar la explicación respectiva. Las especificaciones que son relevantes para el usuario deben mencionarse también en el inserto o ficha técnica del producto. Las especificaciones para radiofármacos también deben incluir, cuando corresponda, la identidad y pureza radioquímica, pureza química, la radioactividad específica, así como la identidad y pureza radionuclídicas.

Las especificaciones deben cubrir las pruebas que se requieren generalmente para la forma farmacéutica específica (p.ej., disolución para cápsulas, esterilidad y endotoxinas para productos estériles). Se debe prestar especial atención a las impurezas que influyen en la pureza radioquímica del producto.

Dentro de las especificaciones también se debe tener en cuenta lo siguiente:

- a. Se debe prestar especial atención a las impurezas que influyen en la pureza radioquímica o en la biodistribución del producto.
- b. Los límites de aceptación de contenido en radiofármacos de diagnóstico deben situarse entre el 90 y el 110% de lo declarado en la etiqueta.
- c. Para radiofármacos terapéuticos, los límites de aceptación deben estar entre el 95 y el 105%. Límites más amplios deben estar justificados apropiadamente (por ejemplo, por la menor exactitud en la medición de la radiactividad).
- d. Para los kits, las especificaciones del producto terminado deben incluir pruebas sobre la calidad de los productos después del marcaje radiactivo.
- e. Deben incluirse controles apropiados para la identificación, pureza radioquímica, pureza radionuclídica, contenido de radiactividad y, cuando corresponda, radioactividad específica del compuesto marcado.
- f. Cualquier material esencial para el marcaje radiactivo debe identificarse y cuantificarse (por ejemplo, Cloruro de Estaño).
- g. Para generadores de radionúclidos, se requieren detalles sobre las pruebas de los radionúclidos padre e hijo.
- h. Para los eluatos del generador, deben proporcionarse pruebas de actividad específica, radionúclido padre, radionúclido hijo y otras impurezas radionuclídicas y químicas procedentes del generador. También deben presentarse especificaciones para los materiales suministrados con el generador que permitan la elución (por ejemplo, eluyente y viales evacuados).
- i. En el caso de los radiofármacos que cuentan con una monografía en una farmacopea, se debe demostrar la adecuación de dicha monografía para el producto específico. Cuando existan impurezas — como aquellas derivadas de nuevas rutas de síntesis — que no estén contempladas en la monografía, será necesario proporcionar métodos analíticos que permitan su identificación y control.

En algunos radiofármacos, puede no ser posible obtener los resultados de ciertas pruebas, como la esterilidad, antes de liberar el producto. Sin embargo, estas pruebas son importantes para la validación del proceso de fabricación. Debe indicarse cuáles pruebas se realizan normalmente antes de liberar el producto para su uso y cuáles se efectúan posteriormente; estas últimas deben justificarse.

Puede encontrar información adicional al respecto en la Guía ICH Q6A.

3.2.P.5.2 Metodología de análisis

Presentar la información de las metodologías de análisis utilizadas para analizar el PFT. Las pruebas de control de calidad realizadas después del marcaje de los kits que debe llevar a cabo el usuario final deben describirse cuando sea procedente. Estos métodos deben validarse en comparación con los métodos aplicados por el fabricante (validación cruzada).

Puede encontrar información adicional al respecto en la Guía ICH Q2.

3.2.P.5.3 Validación de metodología de análisis

Presentar la validación del o las metodologías analíticas empleadas para el análisis del PFT incluyendo datos experimentales, para el análisis se deben proporcionar los procedimientos utilizados para el control del producto. Cuando corresponda, se deben describir las pruebas de control de calidad realizadas después del radiomarcado de los kits que debe realizar el usuario final.

Para los PFT farmacopéicos, se debe presentar el o los informes de verificación de las respectivas metodologías de análisis. En el caso de análisis microbiológicos (p.ej., esterilidad y endotoxinas), en todos los casos se debe presentar la respectiva validación, considerando que el desarrollo es específico para cada PFT.

Puede encontrar información adicional al respecto en la Guía ICH Q2.

3.2.P.5.4 Análisis de lotes

Presentar la descripción del lote, certificados y resultados de análisis, para al menos tres lotes de producto terminado.

Puede encontrar información adicional al respecto en la Guía ICH Q6A.

3.2.P.5.5 Caracterización de impurezas

Presentar la información sobre la caracterización de las impurezas. Si la información sobre impurezas se transfiere de la sección 3.2.S.3.2, se deben considerar todas las impurezas, no solo los productos de degradación, impurezas radionuclídicas, radioquímicas y/o químicas, estos criterios determinan la exposición del paciente y deben especificarse. La caracterización debe satisfacer los requisitos de la farmacopea o si no hay una monografía disponible, los métodos de análisis propios del fabricante, los cuales deben estar completamente validados y las especificaciones justificadas.

El espectro de impurezas afecta la seguridad y se debe considerar el efecto de todas las impurezas críticas (particularmente las impurezas con largo periodo de semidesintegración). Las impurezas metálicas también pueden afectar la radiomarcación de los kits. El perfil de impurezas para los radioisótopos producidos con fisión difiere del de los radioisótopos producidos sin fisión. La pureza química debe investigarse en su totalidad y en detalle durante el curso de la validación. La pureza del radioisótopo de las "preparaciones no farmacopéicas" deben investigarse, validarse, especificarse y justificarse.

Puede encontrar información adicional al respecto en la Guía ICH Q6A.

3.2.P.5.6 Justificación de las especificaciones

Presentar el análisis de las impurezas radionuclídicas que probablemente estén presentes y los cambios en sus niveles durante la vida útil del producto en uso. Para los generadores, se debe discutir el potencial de ruptura del radionúclido padre, así como otras posibles impurezas provenientes de los sistemas del generador.

Puede encontrar información adicional al respecto en la Guía ICH Q6A.

3.2.P.6 Estándares o materiales de referencia

Se debe proporcionar información sobre los estándares de referencia o materiales de referencia utilizados para las pruebas del PFT.

Cuando corresponda, presentar la información sobre los patrones radiactivos utilizados en la calibración del equipo de medición de la radiactividad. Si no se dispone de un estándar rastreable apropiado del isótopo, se debe incluir una justificación para el uso de otro método de calibración.

Puede encontrar información adicional al respecto en la Guía ICH Q6A.

3.2.P.7 Sistema de envase cierre

Presentar la descripción del sistema de envase cierre, incluyendo la identidad de los materiales de construcción de cada componente del envase primario y las especificaciones correspondientes, que deben incluir la descripción e identificación (dimensiones y dibujos, cuando sea apropiado). Cuando se empleen métodos no farmacopéicos se debe incluir su validación, según corresponda.

La información de idoneidad debe encontrarse en la sección 3.2.P.2, respecto, por ejemplo, a la elección de materiales, protección frente a humedad y luz, compatibilidad de los materiales con el PFT, incluyendo fenómenos de adsorción o lixiviación, así como la seguridad de los materiales de construcción y cuando corresponda, desempeño, como, por ejemplo, la reproducibilidad de la dosis. Se deben presentar certificados de conformidad de los materiales de envase.

Para los empaques secundarios no funcionales (p.ej. aquellos que no proporcionan protección adicional o no se utilizan para entregar el producto), solo se requiere una descripción breve de los componentes. Para los empaques secundarios funcionales se debe presentar información adicional sobre sus componentes. El contenedor de blindaje es un embalaje secundario y debe mencionarse únicamente de manera breve.

3.2.P.8 Estabilidad

3.2.P.8.1 Resumen de estabilidad y conclusiones

Presentar información de los tipos de estudios realizados, protocolos empleados y el informe con soportes de los resultados de los estudios. El informe debe incluir los resultados y las conclusiones respecto al almacenamiento, condiciones y vida útil, y, si corresponde, condiciones de almacenamiento en uso y vida útil del PFT.

Las directrices generales de estabilidad no resultan plenamente aplicables a los radiofármacos listos para usar, generadores de radionúclidos y precursores radiactivos. No obstante, al adaptar estas directrices al ámbito de los radiofármacos, es fundamental considerar los siguientes aspectos específicos:

- En las pruebas de estabilidad de radiofármacos listos para usar, debe tenerse en cuenta la cantidad mínima y máxima de radiactividad en el momento de la fabricación.
- En la selección de lotes para radiofármacos que contienen radionúclidos, no debe hacerse referencia a escala piloto o de producción, ya que generalmente no es posible definir el tamaño fijo de producción. Debido a la corta vida útil, el tamaño de los lotes viene determinado por la demanda del mercado. Los resultados de estabilidad deben presentarse sobre tres lotes en los que el proceso de fabricación aplicado simule adecuadamente el utilizado para el mercado, considerando los límites superiores de tamaño de lote.
- Las especificaciones y los procedimientos de ensayo aplicados deben tener en cuenta las características específicas de los radiofármacos (véase también la sección 3.2.P.5.1).
- Los periodos mínimos de tiempo cubiertos, definidos en las directrices de estabilidad (12 meses de pruebas a largo plazo, 6 meses de pruebas aceleradas, etc.), no pueden aplicarse a radiofármacos

con una vida útil propuesta inferior a un año. En estos casos, la frecuencia de las pruebas debe adaptarse y justificarse en función de la vida útil y presentarse en la solicitud.

Para los kits, la vida útil y las condiciones de almacenamiento recomendadas del producto preparado deben definirse y justificarse. Deben aportarse datos de estabilidad (incluyendo rendimiento de marcaje radiactivo y biodistribución) tanto del kit (para estimar la vida útil) como del producto marcado reconstituido, usando los valores máximos y mínimos de contenido de radionúclido y volumen del medio reconstituyente (para establecer la vida útil máxima del producto radiomarcado).

Para los generadores de radionúclidos, la vida útil y las condiciones de almacenamiento recomendadas tanto del eluato como de los distintos materiales que permiten la elución (por ejemplo, eluyente y viales evacuados) deben definirse y justificarse. Debe discutirse la influencia del tiempo transcurrido de la elución y la frecuencia de la elución en la calidad del eluido.

Para los radiofármacos listos para usar, se debe establecer la vida útil a partir de la liberación. También se puede aceptar el establecimiento de la vida útil después del momento de la calibración, siempre que se defina estrictamente el periodo de tiempo entre la liberación y la calibración. Debe indicarse la relación entre la fecha de liberación, la fecha de calibración y la fecha de uso. Además, se debe discutir su influencia en la especificación del producto (p. ej., pureza radionuclídica) y el rendimiento.

Para radiofármacos preparados en viales multidosis, debe investigarse la estabilidad tras la extracción sucesiva de dosis, simulando el uso real del producto, durante la vida útil propuesta en uso. Los productos radiofármacos estériles no suelen contener preservantes, por lo que la vida útil máxima tras el primer uso o tras la reconstitución suele ser de 8 horas, salvo que existan datos suficientes que justifiquen un periodo mayor. La estabilidad en uso en jeringas puede incluirse si está disponible, aunque suele ser responsabilidad del usuario final.

Puede encontrar información adicional al respecto en la serie de Guías ICH Q1.

3.2.P.8.2 Protocolo de estabilidad post aprobación y garantía de estabilidad

Presentar el protocolo de los estudios de estabilidad post aprobación del PFT.

Puede encontrar información adicional al respecto en la serie de Guías ICH Q1.

3.2.P.8.3 Datos de estabilidad

Presentar los resultados de los estudios de estabilidad en un formato apropiado, como tabular, gráfico o narrativo. Se debe incluir información sobre los métodos analíticos utilizados para obtener los datos y la validación de estos métodos. La información sobre caracterización de impurezas se encuentra en 3.2.P.5.5.

Además de lo mencionado, el informe debe incluir, pero no está limitado a considerar aspectos como:

- Nombre del IFA (en Denominación Común Internacional) y del PFT.
- Fabricante del IFA, producto intermedio y/o PFT, envasador y/o acondicionador si aplica.
- Objetivo del estudio de estabilidad
- Tipo de estudio de estabilidad y condiciones de almacenamiento.
- Número, tamaño y fecha de fabricación de los lotes a evaluar.
- Descripción del forma farmacéutica y presentación o presentaciones evaluadas.
- Fórmula cualitativa y cuantitativa del PFT o producto intermedio (según corresponda)
- Duración de los estudios, incluyendo frecuencia, tiempos de muestreo y ensayos a realizar en cada tiempo de muestreo.
- Especificaciones y criterios de aceptación para el PFT y cuando corresponda, para el producto en uso.
- Descripción del sistema de envase cierre y empaque (si este último aplica).
- Descripción del número de unidades a utilizar por cada muestra y ensayo en cada tiempo de muestreo y el número total de unidades ingresadas al estudio.
- Cuando aplique, descripción de la orientación de las muestras (de pie, invertido, etc.) para cada lote evaluado.
- Información de los estándares utilizados.
- Datos y soportes de los análisis realizados según corresponda.
- Análisis de resultados (incluyendo cuando aplique, análisis de tendencias, cambios significativos, fuera de especificaciones, acciones preventivas, correctivas) y conclusiones.
- Definición del vida útil y condiciones de almacenamiento para el PFT en uso, según corresponda.
- Condiciones recomendadas para la distribución.
- Observaciones y recomendaciones finales.

Puede encontrar información adicional al respecto en la serie de Guías ICH Q1 y Q2.

3.2.A APÉNDICES

3.2.A.1 Equipos y plantas

Se encuentra en la sección 3.2.P.3

3.2.A.2 Evaluación de seguridad de agentes adventicios

Si aplica, presentar información de la evaluación del riesgo con respecto a la posible contaminación con agentes adventicios.

3.2.R Información para Colombia

3.2.R.1 Validación de cadena de frío

Presentar la información referente a la validación de la cadena de frío cuando el PFT se almacene a condiciones de refrigeración, congelación o por debajo de -20°C. Esto teniendo en cuenta que se debe garantizar que las condiciones de almacenamiento aprobadas se conservan durante la vida útil del producto y se mantienen durante el almacenamiento, distribución y uso.

3.2.R.2 Dispositivos médicos

Presentar la información de evaluación de los factores asociados con el desempeño funcional del dispositivo, considerando aspectos como dosificación (precisión y exactitud del dosis), funcionalidad mecánica, método de administración, factores fisiológicos del población objetivo, etc. Se debe simular, tanto como sea posible, las condiciones reales de uso del producto con el dispositivo, teniendo en cuenta las condiciones de uso (p.ej., agitación, cambios súbitos de temperatura, etc.).

Se debe garantizar que se mantiene la consistencia de la dosis entregada desde la liberación del producto hasta el final de su vida útil.

Los dispositivos médicos que acompañen las presentaciones solicitadas deberán estar incluidos en el certificado de producto farmacéutico (CVL) o contar con el registro sanitario otorgado por el INVIMA en Colombia, de acuerdo con las características del dispositivo.

3.2.R.3 Documentos específicos adicionales

Esta sección es de diligenciamiento opcional y puede ser utilizada por el interesado para incluir información técnica adicional que considere necesaria para soportar la solicitud del trámite, como por ejemplo, evidencia de literatura científica o declaraciones específicas sobre algún tema particular del solicitud.

3.2.R.4 Archivos maestros y certificados de idoneidad

Esta sección puede ser utilizada por el interesado para incluir información técnica adicional, que soporte ítems de calidad relacionados con la manufactura del IFA y PFT.

F. VACUNAS

3.1. Tabla de contenido.

Incluir la tabla de contenido con la información presentada para el Módulo 3.

3.2. Desarrollo del módulo

3.2.S. Principio activo

3.2.S.1. Información general

La información de esta sección se debe presentar para cada principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora que contenga el producto objeto de evaluación.

3.2.S.1.1 Nomenclatura

Presentar información sobre la nomenclatura del principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora. Por ejemplo: Nombre internacional no propietario recomendado (INN); Nombre del compendio si es relevante; Nombre(s) químico(s); Otros nombres no propietarios, por ejemplo, nombre nacional.

3.2.S.1.2 Estructura

Para el caso de vacunas sintéticas o conjugadas y por ADN recombinante, incluir la secuencia esquemática de aminoácidos indicando sitios de glicosilación u otras modificaciones y masa molecular relativa.

3.2.S.1.3 Propiedades generales

Presentar la información sobre las propiedades fisicoquímicas, biológicas y microbiológicas, y otras propiedades relevantes del principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora. incluido el tamaño de las partículas , según corresponda.

3.2.S.2 Manufactura del principio activo

3.2.S.2.1 Información del o los fabricantes

Presentar el nombre, dirección y responsabilidades de cada fabricante.

3.2.S.2.2 Descripción del proceso de manufactura y controles del proceso

Presentar una descripción del proceso de manufactura que incluya todas las etapas. Un proceso típico de producción del principio activo incluyendo el adyuvante o proteína transportadora, de una vacuna, se inicia a partir de un(os) vial(es) del banco semilla y/o celular respectivo, incluyendo cultivos celulares, cosecha(s), purificación, reacciones de modificación (cuando aplique), llenado, almacenamiento y condiciones de traslado. Para los procesos en los que aplique debe incluirse la definición de número de pases.

Verificar y revisar los procesos de obtención del principio activo biológico o biotecnológico, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora. El proceso debe incluir los pasos detallados de manufactura, los controles en proceso en cada etapa y los pasos intermedios de manufactura. Además, los controles en proceso que el fabricante establezca deberán ser adecuados para el tipo de proceso y de producto farmacéutico. El fabricante debería definir claramente la magnitud de los límites de tolerancia para cada control en proceso realizado.

Durante el proceso de obtención del principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora, el fabricante deberá verificar la ausencia de sustancias extrañas provenientes del proceso de manufactura como agentes precipitantes, purificantes, detergentes, ácidos nucleicos, proteínas extrañas (por ejemplo, proteínas de la célula hospedera o de la resina usada en la cromatografía de afinidad) etc. En este sentido, el proceso de obtención del principio activo deberá garantizar la eliminación y ausencia tanto las impurezas mencionadas anteriormente como de agentes patógenos (bacterias, virus y priones).

Adicional se debe tener en cuenta lo siguiente:

- a. Diagrama de flujo del proceso de manufactura: Debe ilustrar todos los pasos de manufactura, incluyendo los procesos intermedios.
- b. Descripción del sistema de identificación de lotes: Definición de lote en cada etapa del proceso e incluso cuando se realicen mezclas. Además, remitir la información correspondiente a la escala de manufactura y tamaño de los lotes.
- c. Descripción del proceso de inactivación o detoxificación: Señalar los métodos y agentes utilizados, parámetros controlados y etapa de producción en que se realizan dichos procesos para las vacunas que apliquen.
- d. Descripción del proceso de purificación: Señalar el método utilizado, reactivos y materiales empleados, parámetros operacionales controlados y las especificaciones establecidas. Condiciones de uso y re-uso de membranas y columnas cromatográficas, así como, los estudios de validación respectivos.
- e. Descripción de proceso de activación y conjugación (cuando aplique): Señalar cuando aplique y/o cuando se haya realizado alguna modificación del principio activo. Considerar además, que debe incluirse la información concerniente al origen y control de calidad del material de partida empleado para la obtención del sustancia empleada como proteína transportadora.
- f. Estabilización del principio activo: Descripción de los pasos realizados para lograr la estabilización del principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora, como por ejemplo, añadido de estabilizantes u otros procedimientos, cuando aplique.
- g. Reproceso: Descripción de los procedimientos establecidos para el reprocesamiento del principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora, o cualquier producto intermedio, criterios y justificación empleados.
- h. Procedimiento de llenado del principio activo, controles del proceso: Descripción del procedimiento para el envasado del principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora, controles realizados al proceso, criterios de aceptación, tipo de sistema envase/cierre empleado para el almacenamiento del principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora, condiciones de almacenamiento y traslado, cuando proceda.

3.2.S.2.3 Control de materiales

Presentar la información de descripción general de las materias primas. Para cada material de partida de origen biológico, empleados en la obtención o extracción del principio activo, se deberá incluir un resumen tabulado de la información relacionada a continuación y sobre la seguridad viral del material. Además, según corresponda, se debe presentar lo siguiente:

- a. Cepa: Información sobre origen, número de pases, identificación, certificados analíticos, procesos de atenuación, obtención o construcción según el tipo de vacuna, estabilidad genética de la cepa, descripción del vector, la estrategia de expresión y el análisis de la expresión del constructo en las células usadas para la producción de proteínas derivadas de DNA recombinante como lo establece la guía ICH Q5B.
- b. Sistema de bancos semilla/ maestro/ trabajo: Origen, identificación, caracterización, método de elaboración, certificados analíticos, determinación de agentes extraños, estabilidad, controles y frecuencia de los ensayos, definición del número de pases. En el caso de bancos celulares, demostrar que las características de las células se mantienen inalteradas en los pases empleados en la producción y sucesivos.
- c. Huevos embrionados: información sobre su origen, identificación y certificados de calidad (tanto del galpón como de los huevos).
- d. Materias primas de origen animal además de informar sobre fabricantes (s), certificados de calidad y controles realizados, deberá describir el origen, criterios de selección, transporte y conservación y remitir el certificado de disminución de riesgo de transmisión de agentes relacionados con la Encefalopatía Espongiforme Animal.
- e. Considerando aquellas materias primas empujadas en el proceso de elaboración, de las cuales no deriva directamente el principio activo deberá remitirse información sobre: Fabricantes, certificados de calidad, controles realizados.

3.2.S.2.4. Control de pasos críticos y sustancias intermedias

Pasos críticos: Presentar los análisis y criterios de aceptación (con justificación, incluyendo datos experimentales) aplicados en los pasos críticos identificados en la sección 3.2.S.2.2 del proceso de manufactura, con el fin de asegurar que el proceso esté adecuadamente controlado.

Sustancias intermedias: incluir información sobre la calidad y el control de las sustancias intermedias aisladas durante el proceso de manufactura. Además, se debe de presentar datos de estabilidad que soporten las condiciones de almacenamiento.

3.2.S.2.5. Validación y/o evaluación del proceso

Presentar el informe de la validación del proceso que contenga la descripción de cambios, información sobre los procedimientos de validación y/o evaluación de los procedimientos de manufactura, incluyendo el reprocesamiento, establecimiento de pasos críticos y criterios para establecer los límites de control de los pasos críticos.

3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de manufactura

Presentar información referente a la historia del desarrollo del proceso de manufactura.

Según el tipo de proceso de manufactura de la vacuna, se deberá detallar aspectos relacionados con el proceso de cultivo, recolección, pre -tratamiento (pasos de irradiación, etc.).

3.2.S.3 Caracterización del principio activo

3.2.S.3.1 Elucidación de la estructura y otras características y 3.2.S.3.2 Impurezas

La caracterización del principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora, debe abordar de manera integral los siguientes aspectos:

- a. Determinación de propiedades fisicoquímicas.
- b. Evaluación de la actividad biológica.
- d. Identificación de propiedades inmunoquímicas.
- e. Determinación de pureza e identificación de impurezas.

Para ello, se deben emplear métodos analíticos sensibles, específicos y robustos que permitan establecer con alto grado de certeza cada atributo crítico de calidad (CQAs). Los criterios de aceptación deberán ser definidos y justificados con base en:

- a. Lotes utilizados en estudios preclínicos y clínicos.
- b. Lotes empleados en la demostración de consistencia de manufactura.
- c. Estudios de estabilidad.
- d. Información generada durante el desarrollo.

Aspectos críticos de caracterización estructural:

- a. Integridad estructural y plegamiento proteico, dado su impacto en la inmunogenicidad.
- b. Modificaciones postraduccionales (ej. glicosilación) y su efecto en actividad o inmunorreactividad.

Caracterización de vacunas recombinantes:

- a. Deben caracterizarse y cuantificarse mediante técnicas analíticas apropiadas.
- b. El contenido debe expresarse en peso/volumen, cuando sea posible.

- c. La correlación entre la cantidad de vacunas individuales y la actividad biológica debe establecerse en estudios de validación.
- d. En mezclas de diferentes vacunas recombinantes, se debe cuantificar cada uno de manera individual utilizando métodos adecuados.

Se deberán presentar datos que permitan determinar la estructura y características fisicoquímicas, inmunológicas y biológicas del principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora.

3.2.S.4 Control del principio activo

Presentar un resumen de la justificación de las especificaciones, como lo establecen las guías ICH Q6B y Q6A, procedimientos analíticos y su validación, como lo establecen las guías ICH Q2 y Q6B.

La calidad del principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora, se asegura mediante la implementación de métodos analíticos validados y controles en el proceso de producción, que permiten garantizar la identidad, pureza, potencia y consistencia del producto.

Los ensayos de potencia deben realizarse de acuerdo con la naturaleza del principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora.

Además de los métodos in vitro, se pueden emplear ensayos in vivo.

3.2.S.4.1 Especificaciones

Los valores y criterios de aceptación para las especificaciones del principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora, deben establecerse y justificarse conforme a ICH Q6B, considerando además las recomendaciones específicas para productos alérgenos del EMA y las directrices de la FDA sobre formato y contenido del CMC para extractos alérgenos. Las especificaciones deben basarse en datos de desarrollo (lotes clínicos y de demostración de manufactura), estudios de estabilidad, conocimiento del proceso y de la materia prima.

3.2.S.4.2 Metodologías analíticas y 3.2.S.4.3 Validación de metodologías analíticas

Presentar información referente a la descripción y validación de técnicas analíticas para el análisis del principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora, así como datos experimentales generados durante la validación como lo establecen las guías ICH Q2 (R1), ICHQ6B, ICH Q6A

3.2.S.4.4 Análisis de lotes

Presentar un resumen de la información referente al análisis del lote como su descripción y resultados de análisis, en el cual se debe incluir al menos tres certificados de liberación de lotes del principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora, con vigencia no mayor a dos años, que demuestren la consistencia del proceso.

3.2.S.4.5 Justificación de especificaciones

Incluir la justificación técnica y científica de los parámetros y límites establecidos en las especificaciones del principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora.

Puede encontrar información adicional al respecto en las Guías ICH Q6B, Q11, EMA/CHMP/BWP/40933/2018, EMA/CHMP/BWP/247713/2012

3.2.S.5 Estándares o materiales de referencia

Presentar descripción detallada de los estándares o materiales de referencia empleados y sus certificados analíticos.

3.2.S.6 Sistema de envase cierre

Presentar la descripción del sistema de envase cierre, que incluya identidad de los materiales de cada empaque primario y sus especificaciones. Las especificaciones deben incluir una descripción e identificación (dimensiones y dibujos).

Para los componentes de empaque secundario no funcionales (aquellos que no dan protección adicional) solo se debe presentar una breve descripción. Para los empaques secundarios funcionales se debe presentar información adicional sobre sus componentes.

La idoneidad del sistema debe discutirse respecto, por ejemplo, a la elección de materiales, protección frente a humedad y luz, compatibilidad de los materiales con el principio activo, incluyendo fenómenos de adsorción o lixiviación, así como la seguridad de los materiales de construcción.

3.2.S.7. Estabilidad (Resolución 3690 del 2016)

3.2.S.7.1 Resumen de estabilidad y conclusiones

Presentar información acerca del protocolo diseñado para realizar los estudios de estabilidad del principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora, así como una breve discusión de los resultados y conclusiones, el propósito de las condiciones de almacenamiento y vida útil del producto, la información debe de incluir resultados de degradación forzada y condiciones de estrés.

Cuando el principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora, se requiera transportar entre plantas, se debe presentar la información que demuestre que durante el transporte del activo en granel, se mantienen las condiciones ambientales controladas de acuerdo con los estudios de estabilidad. En caso de que se empleen condiciones específicas para el transporte, se debe presentar la información correspondiente.

Puede encontrar información adicional al respecto en la serie de Guías ICH Q1A, Q1B y Q5C y en la regulación vigente sobre estudios de estabilidad.

3.2.S.7.2 Protocolo de estudios de estabilidad post aprobación y garantía de estabilidad

Presentar información acerca del protocolo de los estudios de estabilidad post aprobación y el compromiso de estabilidad del principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora, como lo establecen las guías ICH Q1A y Q5C.

3.2.S.7.3 Datos de estabilidad

Presentar los resultados de los estudios de estabilidad (p. ej., Estudios de degradación forzada y condiciones de estrés) en un formato apropiado, como tabular, gráfico o narrativo. Se debe incluir información sobre los métodos analíticos utilizados para generar los datos y la validación de estos métodos.

Para soportar la estabilidad del principio activo el informe del estudio de estabilidad deberá incluir:

- Objetivo
- Denominación común internacional del principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora.
- Forma farmacéutica: Señalar el estado en que se encuentra, líquido, liofilizado
- Condiciones de almacenamiento
- Material de envase
- Fabricante del principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora.
- Lotes sometidos al estudio
- Especificaciones que determinen la estabilidad del principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora: como mínimo apariencia, identidad, potencia, seguridad, termoestabilidad (cuando aplique), esterilidad
- Metodología analítica a emplear
- Datos resumidos tabulados
- Conclusiones
- Bibliografía

3.2.P. Producto Terminado (PT)

3.2.P.1 Descripción y composición del PT

Presentar la descripción del producto terminado, su composición detallando cada uno de los componentes, principios activos, adyuvantes, conservantes, estabilizantes y excipientes, declarando la función de cada uno de ellos. En caso de productos liofilizados, deberá incluirse además la descripción del diluyente y del sistema de envase cierre empleado para el diluyente.

Cuando la vacuna se requiera comercializar con un solvente en particular, el solvente debe hacer parte de un kit en el cual se incluye también la vacuna. En este caso el solvente debe estar reportado dentro del CPP o CVL y la información sobre este se debe presentar en una sección "P" por separado.

3.2.P.2 Desarrollo farmacéutico

La sección de desarrollo farmacéutico debe contener información sobre los estudios de desarrollo realizados para establecer la forma farmacéutica, la formulación, proceso de manufactura y sistema envase cierre de la vacuna a comercializar. Los estudios descritos en este punto son distintos de las pruebas de control de calidad de rutina que realizan según las especificaciones del producto.

Además, en esta sección se debe identificar y describir la formulación y los atributos del proceso (parámetros críticos) que pueden influir en la reproducibilidad del lote, el rendimiento del producto y la calidad del producto terminado. Los datos de respaldo y los resultados de estudios específicos o literatura publicada pueden incluirse o adjuntarse a la sección de desarrollo farmacéutico. También, se

pueden hacer referencia a datos de apoyo adicionales a las secciones clínicas o no clínicas relevantes. Guías de referencia de ICH: Q6A y Q6B

3.2.P.2.1 Componentes del producto (PT)

3.2.P.2.1.1 Principio activo

Se debe analizar la compatibilidad del principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora, con los excipientes enumerados en 3.2. P.1. Además, las características fisicoquímicas (por ejemplo, contenido de agua, solubilidad, tamaño de partícula, entre otros) del principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora, que puede influir en el rendimiento del medicamento.

El activo debe ser descrito con certeza indicando si corresponde a una sal, éster, solvato u otra forma química particular (si aplica). Si es una sal se deberá expresar su contenido como tal, o por el contrario aclarar si corresponde al equivalente de la forma ácida, básica o anhidra del principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora. Verificar la equivalencia entre unidades de masa y actividad biológica cuando el producto así lo requiera. Para productos combinados, la compatibilidad de las sustancias farmacológicas entre sí debe ser discutido.

3.2.P.2.1.2 Excipientes

La elección de los excipientes enumerados en 3.2.P.1, su concentración, sus características que pueden influir en el rendimiento del medicamento deben discutirse en relación con sus funciones respectivas. Revisar que se presente de forma separada los excipientes de los principios activos.

3.2.P.2.2. Producto terminado

3.2.P.2.2.1 Desarrollo de la formulación y 3.2.P.2.2.2 Excesos

Presentar una breve descripción del desarrollo del producto terminado, tomando en consideración la vía de administración y uso, las diferencias entre las formulaciones clínicas y la formulación (es decir composición). También se deben presentar información referente a cualquier exceso en la formulación. Por último, cada sustancia de la fórmula del medicamento debe ser identificada con nombre genérico, no deben consignarse nombres de marca; para el activo se escribirá su nombre según la Denominación Común Internacional (DCI/ INN).

3.2.P.2.2.3 Propiedades fisicoquímicas y biológicas

Presentar información de parámetros relevantes para la elaboración del producto como pH, fuerza iónica, disolución, redispersión, reconstitución, distribución de tamaño de partícula, agregados, polimorfismos, propiedades reológicas, actividad biológica o potencia y/o actividad inmunológica, entre otros.

3.2.P.2.3. Desarrollo del proceso de manufactura

Presentar la explicación para la selección y optimización del proceso de manufactura descrito en el numeral 3.2.P.3.3, en particular respecto a sus aspectos críticos. Cuando corresponda, debe explicarse y justificarse el método de esterilización.

Deben analizarse las diferencias, entre los procesos de manufactura utilizados para producir lotes clínicos fundamentales y el proceso descrito en 3.2.P.3.3, que puedan influir en el desempeño del producto.

3.2.P.2.4. Sistema de envase cierre

Presentar el análisis de la idoneidad del sistema envase cierre descrito en el numeral 3.2.P.7, utilizado para el almacenamiento, transporte (envío) y uso del PT. Este análisis debe considerar, por ejemplo, la elección de los materiales, la protección contra la humedad y la luz, la compatibilidad de los materiales de construcción con la forma farmacéutica (incluyendo adsorción, absorción, lixiviación), la seguridad de los materiales de construcción y el desempeño (como la reproducibilidad de la administración de la dosis desde el dispositivo cuando se presenta como parte del PT)

3.2.P.2.5 Atributos microbiológicos

Presentar información acerca de los atributos microbiológicos de la forma farmacéutica, incluyendo la justificación para no hacer pruebas de límites microbianos para productos no estériles, selección y eficacia de sistemas de preservación en productos que contienen agentes preservantes antimicrobianos. Para productos estériles, se debe evaluar la integridad del sistema envase cierre para prevenir la contaminación microbiana.

3.2.P.2.6 Compatibilidad

En este apartado se debe verificar información referente a la compatibilidad del producto con el diluyente de reconstitución o dispositivo de dosificación (precipitación del principio activo en la solución, sorción en recipientes de inyección, estabilidad), esto debe direccionar a dar un soporte para el etiquetado.

3.2.P.3 Manufactura

3.2.P.3.1 Fabricante(s)

Indicar el nombre, dirección y responsabilidad de cada fabricante, incluyendo también lo concerniente a otros roles como envasador.

También se debe presentar la información de cada sitio encargado de los análisis de control de calidad (materias primas y producto terminado) y estabilidad.

3.2.P.3.2 Formula del lote

Presentar la formula del lote que incluye una lista de todos los componentes de la forma farmacéutica a ser usada en el proceso de manufactura, sus cantidades y sus excesos y una referencia de sus estándares de calidad.

3.2.P.3.3 Descripción del proceso de manufactura y controles en proceso

Presentar un diagrama de flujo con los pasos del proceso y mostrando la entrada de los materiales al proceso. Los pasos críticos y puntos en los cuales se llevan a cabo controles en el proceso, pruebas intermedias o control del producto terminado final.

Presentar la descripción del proceso de manufactura incluyendo envasado como una secuencia de pasos y proporcionar la escala de producción. Adicionalmente, describir a detalle los nuevos procesos o tecnologías y operaciones de embalaje que afecten directamente la calidad del producto, así como la identificación de los equipos por tipo y la capacidad de trabajo. Los pasos en el proceso deben tener identificados los parámetros del proceso como tiempo, temperatura o pH; además, los valores numéricos asociados pueden ser presentados como un rango esperado. Los intervalos numéricos para los pasos críticos deben ser justificados. Se debe justificar el reprocesado de materiales y se debe presentar cualquier dato que soporte esta justificación. (ICH Q6B).

El proceso de producción debe ser optimizado para minimizar o remover de manera consistente agentes adventicios y tóxicos además de otras impurezas.

3.2.P.3.4 Controles de pasos críticos y sustancias intermedias

Se deben presentar pruebas y criterios de aceptación (con justificación y datos experimentales) realizados a los pasos críticos identificados para asegurar que el proceso está controlado. De igual forma, se debe de presentar información sobre calidad y control de sustancias intermedias aisladas durante el proceso (ICH Q2 y Q6B).

3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso

Presentar la descripción, documentación y resultados de los estudios de validación y/o evaluación para pasos críticos del proceso de manufactura (Validación del proceso de esterilización o llenado). Además, se debe presentar información sobre la evaluación de la seguridad viral, para los agentes adventicios no virales (agentes de encefalopatías espongiforme transmisible, bacterias, micoplasma y hongos) información sobre la prevención y control del proceso de producción (certificados de calidad, pruebas de materias primas y excipientes).

Para los agentes adventicios virales se debe presentar información de los estudios de evaluación de seguridad viral, los cuales deben demostrar que los materiales usados en la producción son seguros, y el enfoque usado para las pruebas, evaluación y eliminación de los riesgos durante la manufactura son los indicados. (ICH Q5A, Q5D, Q6A y Q6B).

3.2.P.4 Control de los excipientes

3.2.P.4.1 Especificaciones

Presentar información de las especificaciones de todas las sustancias empleadas en la formulación del producto terminado diferentes al principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora.

Excipientes farmacopéicos: Relacionar la farmacopea oficial en Colombia y su edición, de donde se toma la monografía para el análisis del excipiente. El fabricante deberá realizar todas las pruebas descritas en la farmacopea oficial escogida. Es importante incluir una tabla resumen para cada excipiente donde se incluyan las especificaciones con su criterio de aceptación y el método analítico a utilizar.

Excipientes no farmacopéicos: Se aceptará la metodología analítica establecida por el fabricante del medicamento, donde se incluya la descripción detallada de todos los ensayos que se realicen y sus respectivos límites o especificaciones.

3.2.P.4.2 Metodologías analíticas

Presentar las metodologías analíticas utilizadas para analizar los excipientes, según corresponda.

Puede encontrar información adicional al respecto en la Guía ICH Q2.

3.2.P.4.3 Validación de las metodologías analíticas

Presentar las validaciones metodologías analíticas utilizadas para analizar los excipientes, según corresponda, incluyendo los datos experimentales de los procedimientos analíticos utilizados para analizar los excipientes.

Puede encontrar información adicional al respecto en las Guías ICH Q2 y Q6B

3.2.P.4.4 Justificación de las especificaciones

En caso de que aplique, presentar la justificación de las especificaciones propuestas para el o los excipientes.

Puede encontrar información adicional al respecto en las Guías ICH Q3C y Q6B.

3.2.P.4.5 Excipientes de origen humano o animal

Presentar información referente a agentes adventicios (fuente, especificaciones, descripción de la prueba realizada, datos de seguridad viral). (ICH Q5A, Q5D y Q6B).

En el caso de materias primas (principios activos, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora, excipientes e intermediarios de manufactura) de posible origen animal, se debe establecer claramente el origen de estas y de ser necesario debe presentar certificado del proveedor o de la autoridad sanitaria del país, en donde se establezca la ausencia de agentes infecciosos y/o patógenos como la Encefalitis Espongiforme Bovina.

3.2.P.4.6 Nuevos excipientes

Para los nuevos excipientes se debe presentar la información detallada respecto a la manufactura, caracterización y controles con referencias que soporten los datos de seguridad (clínicos y no clínicos). Cuando se empleen por primera vez en una vacuna o para una nueva vía de administración, deberá suministrarse toda la información del manufactura, caracterización y control y los datos que soporten la seguridad establecidos en estudios no clínicos y clínicos en relación al principio activo empleado.

3.2.P.5 Control del producto terminado (PT)

3.2.P.5.1 Especificaciones

Presentar información sobre las especificaciones, los límites de aceptación y las metodologías analíticas utilizadas para evaluar la seguridad, identidad, pureza y potencia, así como la consistencia lote a lote. En caso de que el producto contenga algún diluyente, se deben presentar sus respectivas especificaciones. Es importante que las pruebas realizadas sean adecuadas para la forma farmacéutica del medicamento y para el principio activo. Además, tener en cuenta lo siguiente:

La información dentro de esta sección debe incluir, pero no limitarse a, procedimientos de muestreo y una descripción de todos los métodos de prueba que no se hayan descrito en la sección del principio activo. Debe contener especificaciones para las pruebas de liberación/aceptabilidad del producto farmacéutico.

Presentar información sobre las especificaciones, los límites aceptados y las metodologías analíticas, microbiológicas, bioquímicas y/o genéticas utilizadas para evaluar la seguridad, identidad, pureza y potencia, así como la consistencia lote a lote. En caso de que el producto contenga algún diluyente, se deberá presentar sus especificaciones.

a. Productos farmacopéicos: El interesado debe relacionar la farmacopea oficial y su edición, de donde se toma la monografía para el análisis del producto. El fabricante deberá realizar todas las pruebas microbiológicas y fisicoquímicas descritas en la farmacopea oficial escogida y o en los métodos de referencia que tome en cuenta. Es importante adicionar una tabla resumen donde se incluyan las especificaciones con su criterio de aceptación y el método analítico a utilizar. Las especificaciones de calidad deberán incluir certificados analíticos emitidos por el fabricante del medicamento probiótico de tres lotes fabricados con el respectivo análisis de los resultados en términos de consistencia de producción.

b. Productos no farmacopéicos: Se aceptarán los métodos biológicos, microbiológicos y metodologías analítica establecida por el fabricante del medicamento, en donde se incluya la descripción detallada de todos los ensayos que se realicen y sus respectivos límites o especificaciones. Es importante que las pruebas realizadas sean adecuadas para la forma farmacéutica del medicamento y para la sustancia farmacológicamente activa o principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora.

3.2.P.5.2 Metodología de análisis

Presentar información detallada sobre los procedimientos analíticos empleados para el control de calidad del producto terminado, con el fin de poderlos replicar en el laboratorio del INVIMA.

3.2.P.5.3 Validación de metodología de análisis

Se debe presentar la descripción y validación de los procedimientos analíticos usados para el análisis fisicoquímico, biológico y microbiológico del producto terminado incluyendo datos experimentales como lo establece las Guías ICH Q2(R1), ICH Q2(R2) y Q6B.

En caso de que se usen métodos de las farmacopeas vigentes y aprobadas en Colombia para los análisis de liberación, deberán presentar los informes de verificación para las técnicas que evalúen las especificaciones con impacto directo en la calidad, seguridad y eficacia del producto, como: la pureza, la potencia, entre otras.

3.2.P.5.4 Análisis de lote

Presentar una descripción del lote y los resultados de análisis, en el cual se debe incluir al menos tres certificados de liberación de lotes de producto terminado con vigencia no mayor a dos años, para demostrar la consistencia del proceso. Lo mencionado previamente de acuerdo con lo establecido en las Guías ICH Q3B, Q3C y Q6B.

3.2.P.5.5 Caracterización de impurezas

Presentar información sobre la caracterización de las impurezas según proceda de acuerdo con el método de manufactura de la vacuna sometida a registro sanitario.

3.2.P.5.6 Justificación de las especificaciones

Presentar la justificación técnica y científica de las especificaciones establecidas para el PT.

3.2.P.6 Estándares o materiales de referencia

Presentar la información concerniente a los estándares y/o materiales de referencia empleados en las pruebas de control del producto terminado.

3.2.P.7 Sistema de envase cierre

Presentar información acerca de la idoneidad del sistema envase cierre usado para el almacenamiento, transporte y uso del PT, considerando la elección de materiales, protección del humedad y luz, la compatibilidad de los materiales con la forma de dosificación (incluyendo adsorción y lixiviación), seguridad de los materiales y la elaboración (como la reproducibilidad de la dosis).

Presentar una descripción del sistema envase cierre, incluyendo la identidad de los materiales de cada componente del empaque primario y su especificación, la cual debe incluir descripción e identificación (dimensiones críticas con dibujos), así como los métodos no farmacopéicos (con validación).

Para los componentes del empaque secundario no funcionales (aquellos que no proporcionan protección adicional) solo se debe de presentar una breve descripción, sin embargo, para los componentes del empaque secundario funcionales se debe de presentar la descripción de sus componentes.

Para confirmar la calidad de los materiales de envase y empaque se debe incluir certificados de calidad de liberación de al menos un lote.

3.2.P.8 Estabilidad

3.2.P.8.1 Resumen de estabilidad y conclusiones (Resolución 3690 del 2016)

Incluir información acerca del protocolo seguido para realizar los estudios de estabilidad del producto terminado, así como el informe final del estudio donde se incluya una breve discusión de los resultados y conclusiones, el propósito de las condiciones de almacenamiento y vida útil del producto, la información debe de incluir resultados de degradación forzada y condiciones de estrés. En el caso de productos multidosis o productos que requieran dilución o reconstitución antes del uso, y para uso en infusión, se debe presentar la información de estudios de estabilidad en uso de acuerdo con la regulación vigente. Además, se debe presentar información de los procedimientos analíticos usados para generar los datos y de su validación de acuerdo con lo establecido por las guías ICH Q1A, Q1B, Q5C y la Resolución 3690 del 2016.

Cuando el granel producto terminado se requiera transportar entre plantas, se debe presentar la información que demuestre que durante el transporte se mantienen las condiciones ambientales controladas de acuerdo con los estudios de estabilidad. En caso de que se empleen condiciones específicas para el transporte, se debe presentar la información correspondiente.

3.2.P.8.2 Protocolo de estabilidad post aprobación y garantía de estabilidad

Presentar información acerca del protocolo de los estudios de estabilidad post aprobación y el compromiso de estabilidad del producto terminado como lo establecen las guías ICH Q1A y Q5C.

3.2.P.8.3 Datos de estabilidad

Los resultados de los estudios de estabilidad deben presentarse en un formato apropiado (por ejemplo, tabular, gráfico, narrativo). Se debe incluir información sobre los procedimientos analíticos utilizados para generar los datos y la validación de estos procedimientos. Además de lo mencionado, el informe debe considerar aspectos como:

- Objetivo
- Denominación común internacional del principio activo
- Forma farmacéutica
- Presentación comercial
- Material de envase
- Condiciones de almacenamiento
- Fabricante del producto terminado
- Lotes sometidos al estudio
- Tamaño de los lotes sometidos a estudio
- Especificaciones que determinen la estabilidad del producto terminado: como mínimo deberá incluirse apariencia, identidad, potencia, seguridad, termoestabilidad (cuando aplique), esterilidad.
- Metodología analítica a emplear
- Datos resumidos tabulados
- Conclusiones
- Bibliografía

Nota: En caso de que la presentación requiera el uso de un solvente deberá presentar estudio de estabilidad de la vacuna, del diluyente y del producto una vez reconstituido, incluyendo los requisitos mencionados en el ítem anterior.

Estudios de Excursiones de temperatura (TRS 999 A5 - TRS 953 A2): En este apartado se debe presentar información referente a los protocolos de estudios de excursiones de temperatura evaluados en el producto terminado, determinando los ciclos donde se inicia en las condiciones de almacenamiento del medicamento su salida por encima o por debajo de esa temperatura y su regreso a las condiciones iniciales. Además, el efecto de las excursiones relacionadas con el fallo del equipo debe informarse si se considera que afecta a los resultados de la estabilidad. Las excursiones que excedan las tolerancias definidas por más de 24 horas deben ser descritas en el informe del estudio y sus efectos evaluados de acuerdo con lo establecido en el WHO Technical Report Series, No. 953, 2009 Annex 2 Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products.

3.2.A APENDICES

3.2.A.1 Equipos y plantas

Presentar un diagrama que ilustre el flujo de la manufactura incluyendo el movimiento de materias primas, personal, residuos y productos intermedios dentro y fuera de la manufactura, la información debe ser presentada con respecto a las áreas adyacentes o edificios que pueden ser motivo de preocupación para mantener la integridad del producto. La información sobre todos los productos desarrollados y fabricados en las mismas áreas, además se debe de presentar una descripción de los equipos que tienen contacto con el producto (dedicado o multiuso), información sobre la limpieza, preparación, esterilización y almacenamiento del equipo y materiales también es necesario que se incluya en los procedimientos, también es importante que se agregue información de las características del diseño del instalación (clasificación de áreas) para la prevención de contaminación cruzada de áreas y equipos donde se operan las preparaciones de bancos celulares y manufactura de productos.

3.2.A.2 Evaluación de seguridad de agentes adventicios

Presentar información que evalúe el riesgo con respecto a la posible contaminación con agentes adventicios.

a. Para los agentes adventicios no virales: Deberá proporcionarse información detallada sobre la prevención y el control de agentes adventicios no víricos (por ejemplo, agentes de encefalopatía espongiforme transmisibles, bacterias, micoplasma, hongos). Esta información puede incluir, por ejemplo, la certificación y/o pruebas de materias primas y excipientes, y el control del proceso de producción, según sea apropiado para el material, proceso y agente.

b. Para los agentes adventicios virales: En esta sección se debe proporcionar información detallada de los estudios de evaluación de la seguridad viral. Los estudios de evaluación viral deben demostrar que los materiales utilizados en la producción son considerados seguros y que los enfoques utilizados para probar, evaluar y eliminar los riesgos potenciales durante la manufactura son adecuados. El solicitante debe referirse a Q5A, Q5D y Q6B para mayor orientación.

c. Materiales de origen biológico: Se debe proporcionar información esencial para evaluar la seguridad viral de los materiales de origen animal o humano (por ejemplo, fluidos biológicos, tejidos, órganos, líneas celulares). Para las líneas celulares, también, se debe proporcionar información sobre la selección, pruebas y evaluación de la inocuidad de la posible contaminación viral de las células y la calificación viral de los bancos de células.

3.2.R Información para Colombia

3.2.R.1 Validación de cadena de frío

En este apartado se debe de presentar la información referente a la validación de la cadena de frío de acuerdo con lo establecido en la Resolución 3690 de 2016 Artículo 3, Parágrafo 1. Los medicamentos biológicos que requieren cadena de frío deben presentar los documentos que soporten la validación de la cadena de frío.

3.2.R.2 Dispositivos médicos

Presentar la información de evaluación de los factores asociados con el desempeño funcional del dispositivo, considerando aspectos como dosificación (precisión y exactitud de la dosis), funcionalidad mecánica, método de administración, factores fisiológicos del población objetivo, etc. Se debe simular, tanto como sea posible, las condiciones reales de uso del producto con el dispositivo, teniendo en cuenta las condiciones de uso (p.ej., agitación, cambios súbitos de temperatura, etc.).

Se debe garantizar que se mantiene la consistencia de la dosis entregada desde la liberación del producto hasta el final de su vida útil.

Los dispositivos médicos que acompañen las presentaciones solicitadas deberán estar incluidos en el certificado de producto farmacéutico (CVL) o contar con el registro sanitario otorgado por el INVIMA en Colombia, de acuerdo con las características del dispositivo.

3.2.R.3 Documentos específicos adicionales

Esta sección es de diligenciamiento opcional y puede ser utilizada por el interesado para incluir información técnica adicional que considere necesaria para soportar la solicitud del trámite, como por ejemplo evidencia de literatura científica o declaraciones específicas sobre algún tema particular de la solicitud.

3.2.R.4 Archivos maestros y certificados de idoneidad

Esta sección puede ser utilizada por el interesado para incluir información técnica adicional, que soporte ítems de calidad relacionados con la manufactura del principio activo, incluyendo el adyuvante o proteína transportadora y producto terminado.

3.2.R.5. Demostración de comparabilidad

Las vacunas por su variabilidad y naturaleza biológica deberán presentar la información para el registro sanitario por la ruta de expediente completo. No obstante, los cambios en la fabricación pueden requerir el desarrollo del ejercicio de comparabilidad.

3.2.R.5.2 Demostración de la comparabilidad (con el mismo producto)

En esta sección se deberá incluir el ejercicio de comparabilidad entre el medicamento biológico y ese mismo medicamento cuando se realicen cambios en su proceso de manufactura que puedan afectar la calidad, seguridad y eficacia del producto, independientemente si se trata de medicamentos biológicos pioneros o competidores. El interesado deberá demostrar que los cambios realizados no impactan los atributos de calidad que impactan seguridad y eficacia. Dentro de los cambios se incluyen, mejoramiento del proceso de manufactura, incremento de los tamaños de lote, mejoramiento del perfil de estabilidad del producto o por requerimientos regulatorios.

La determinación de la comparabilidad puede basarse en una combinación de pruebas analíticas, ensayos biológicos y, en algunos casos, datos no clínicos y clínicos. Si un fabricante puede garantizar la comparabilidad únicamente mediante estudios analíticos, no se requieren estudios no clínicos o clínicos con el producto posterior al cambio. Sin embargo, cuando no se ha establecido la relación entre atributos de calidad específicos y la seguridad y eficacia, y se observan diferencias en los atributos de calidad entre el producto previo al cambio y el posterior al cambio, podría resultar apropiado incluir una combinación de estudios de calidad, no clínicos y/o clínicos en el ejercicio de comparabilidad, en cuyo caso, deberá aportar dichos estudios en los módulos de seguridad y eficacia respectivos.

La información a presentar deberá ajustarse a los lineamientos de la Resolución 2950 de 2019 y la Guía ICH Q5E "COMPARABILITY OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS SUBJECT TO CHANGES IN THEIR MANUFACTURING PROCESS".

El ejercicio de comparabilidad deberá contener el protocolo del estudio, caracterización y resultados y análisis. Adicionalmente, se debe realizar la evaluación del cambio en el proceso considerando factores tales como la criticidad de la etapa del proceso y del cambio propuesto, la ubicación del cambio y su posible repercusión en otras etapas del proceso, así como el tipo y el alcance de dicho cambio. Se debe confirmar que los controles del proceso modificado ofrezcan un control de la calidad del producto al menos similar o más eficaz que el del proceso original.

4. MODULO 4 - INFORMES DE LOS ESTUDIOS NO CLÍNICOS/PRECLÍNICOS

El Módulo 4 contiene los informes completos de los estudios no clínicos (preclínicos) relacionados con la farmacología, la farmacocinética y la toxicología, según corresponda al medicamento objeto de la solicitud. Su propósito es aportar la evidencia científica que sustenta la evaluación de la seguridad del medicamento y complementar la información presentada en el Resumen global preclínico y el Resumen preclínico escrito y tabulado del Módulo 2.

Los documentos incluidos en este módulo deberán corresponder a los estudios no clínicos disponibles para el medicamento objeto de la solicitud y presentarse de forma organizada, completa y consistente con la información resumida en el Módulo 2.

Este módulo comprende las siguientes secciones:

- 4.1** Tabla de contenido
- 4.2** Reportes de estudios
 - 4.2.1** Farmacología
 - 4.2.1.1 Farmacodinamia primaria
 - 4.2.1.2 Farmacodinamia secundaria
 - 4.2.1.3 Seguridad farmacológica
 - 4.2.1.4 Interacciones farmacodinámicas
 - 4.2.2** Farmacocinética
 - 4.2.2.1 Métodos analíticos y reportes de validación
 - 4.2.2.2 Absorción
 - 4.2.2.3 Distribución
 - 4.2.2.4 Metabolismo
 - 4.2.2.5 Excreción
 - 4.2.2.6 Interacciones farmacocinéticas con fármacos
 - 4.2.2.7 Otros estudios farmacocinéticos
 - 4.2.3** Toxicología
 - 4.2.3.1 Toxicidad a una sola dosis
 - 4.2.3.2 Toxicidad a dosis repetidas
 - 4.2.3.3 Genotoxicidad
 - 4.2.3.4 Carcinogenicidad
 - 4.2.3.5 Toxicidad reproductiva y del desarrollo
 - 4.2.3.6 Tolerancia local
 - 4.2.3.7 Otros estudios de toxicidad
- 4.3** Literatura de referencia

Los estudios preclínicos de farmacología comprenden la evaluación de la farmacodinamia primaria y secundaria, la seguridad farmacológica y las interacciones farmacodinámicas.

Los estudios de farmacocinética comprenden la información relacionada con los métodos analíticos y su validación, así como la caracterización de la exposición sistémica y, cuando resulte pertinente, de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación del medicamento. La evaluación farmacocinética deberá considerar las características estructurales y biológicas del producto, su mecanismo de acción, la vía de administración, las especies relevantes cuando corresponda y la naturaleza de la evidencia disponible.

Los estudios de toxicología comprenden, según corresponda a las características del medicamento, la evaluación de la toxicidad a dosis única y repetidas, la tolerancia local, la toxicidad reproductiva y del desarrollo y otros estudios toxicológicos pertinentes. La necesidad y el alcance de estudios específicos, incluyendo los relacionados con genotoxicidad, carcinogenicidad u otros aspectos de seguridad, deberán determinarse considerando la naturaleza del producto, su actividad farmacológica, el mecanismo de acción, la exposición prevista y la evidencia científica disponible.

Los informes deberán organizarse conforme a la estructura establecida en el Documento Técnico Común (CTD), de manera que exista correspondencia entre los estudios incluidos en este módulo y los resúmenes presentados en el Módulo 2.

La guía ICH M4S(R2) establece la organización y estructura recomendadas para la presentación de los informes no clínicos dentro del CTD; sin embargo, no define los estudios que deben realizarse para un medicamento en particular. En consecuencia, el interesado deberá presentar los estudios no clínicos disponibles que permitan sustentar el perfil de seguridad del medicamento y que resulten pertinentes para la evaluación farmacológica objeto de la solicitud.

El presente instructivo no pretende establecer los estudios no clínicos obligatorios para cada tipo de medicamento, sino orientar la organización y presentación de la información no clínica disponible conforme a la estructura del CTD, con fines de la evaluación farmacológica.

Cuando, por las características del medicamento, el estado de desarrollo, la experiencia clínica disponible o la naturaleza de la solicitud, alguno de los estudios no resulte aplicable o no se encuentre disponible, el interesado deberá seleccionar la opción "No" en el formato y adjuntar la correspondiente justificación técnica.

La ausencia de estudios deberá estar debidamente sustentada y será evaluada dentro del contexto de la totalidad de la evidencia científica presentada.

Para ampliar la estructura y contenido de los informes no clínicos podrá consultarse la guía **ICH M4S(R2)** (https://database.ich.org/sites/default/files/M4S_R2_Guideline.pdf).

Referencias técnicas internacionales para la elaboración y presentación de la información no clínica

Para la elaboración y presentación de la información no clínica que sustente el perfil de seguridad del medicamento, el solicitante podrá considerar, cuando resulte aplicable, las guías armonizadas del International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) correspondientes a las Directrices de seguridad (<https://www.ich.org/page/safety-guidelines>).

Estas guías proporcionan recomendaciones internacionalmente aceptadas para el diseño, desarrollo, conducción y documentación de los estudios no clínicos destinados a caracterizar el perfil de seguridad de los medicamentos, incluyendo aspectos como genotoxicidad, toxicidad por dosis repetidas, toxicidad reproductiva, farmacología de seguridad e inmunotoxicidad, entre otros, de acuerdo con la naturaleza del producto.

La aplicación de estas guías dependerá de la naturaleza y características del medicamento biológico/biotecnológico, su mecanismo de acción, la vía de administración, la población objetivo, el estado de desarrollo y la evidencia científica disponible.

A continuación, se relacionan algunas de las principales guías ICH de la serie S que pueden servir como referencia para la preparación de la información no clínica, de acuerdo con las características del medicamento y el alcance de la solicitud.

Guía ICH	Aspecto que aborda
ICH S2	Evaluación de estudios de genotoxicidad.
ICH S3	Interpretación de estudios de toxicocinética y exposición sistémica.
ICH S4	Estudios de toxicidad por dosis repetidas.
ICH S5	Toxicidad reproductiva y del desarrollo.
ICH S6	Evaluación no clínica de medicamentos biológicos.
ICH S7	Farmacología de seguridad (cardiovascular, sistema nervioso central y respiratorio).
ICH S8	Inmunotoxicidad.
ICH S9	Evaluación no clínica de medicamentos antineoplásicos.
ICH S10	Fototoxicidad, cuando aplique.
ICH S11	Desarrollo no clínico para medicamentos pediátricos.
ICH S12	Estudios de biodistribución para productos de terapia génica, cuando corresponda.
ICH S13	Evaluación no clínica de oligonucleótidos terapéuticos, cuando corresponda.

5. MODULO 5 - INFORMES DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

El Módulo 5 contiene los informes completos de los estudios clínicos realizados en humanos que sustentan la evaluación de la seguridad y la eficacia del medicamento y permiten valorar su balance beneficio-riesgo. Asimismo, reúne los demás datos clínicos y referencias que complementan la información presentada en el Resumen global clínico y el Resumen clínico del Módulo 2.

Los documentos incluidos en este módulo deberán corresponder a los estudios clínicos disponibles para el medicamento objeto de la solicitud y presentarse de forma organizada, completa y consistente con la información resumida en el Módulo 2.

Este módulo comprende las siguientes secciones:

- 5.1** Tabla de contenido
- 5.2** Listado tabular de todos los estudios clínicos
- 5.3** Reporte de estudios clínicos
 - 5.3.1** Reportes de estudios biofarmacéuticos
 - 5.3.1.1 Reportes de estudios de biodisponibilidad (BD)
 - 5.3.1.4 Reportes de los métodos bioanalíticos y analíticos para estudios en humanos
 - 5.3.2** Reportes de estudios pertinentes para farmacocinética usando biomateriales humanos
 - 5.3.2.1 Estudios de unión a proteínas plasmáticas
 - 5.3.2.2 Estudios de metabolismo hepático e interacción farmacológica
 - 5.3.2.3 Otros estudios con biomateriales humanos
 - 5.3.3** Reportes de estudios de farmacocinética (PK) en humanos
 - 5.3.3.1 Tolerabilidad inicial y PK en sujetos sanos
 - 5.3.3.2 Tolerabilidad inicial y PK en pacientes
 - 5.3.3.3 Factores intrínsecos
 - 5.3.3.4 Factores extrínsecos
 - 5.3.3.5 PK poblacional
 - 5.3.4** Reportes de estudios de farmacodinamia (PD) en humanos
 - 5.3.4.1 Estudios PK/PD y PD en sujetos sanos
 - 5.3.4.2 Estudios PK/PD y PD en pacientes
 - 5.3.5** Reportes de estudios de eficacia y seguridad
 - 5.3.5.1 Estudios clínicos controlados relacionados con la indicación terapéutica solicitada
 - 5.3.5.2 Estudios clínicos no controlados
 - 5.3.5.3 Análisis de datos de más de un estudio
 - 5.3.5.4 Otros reportes de estudios
 - 5.3.6** Reporte de experiencia postcomercialización
- 5.4** Literatura de referencia

En este módulo se incluyen los informes de los estudios clínicos realizados con el medicamento, comprendiendo los estudios finalizados y, cuando corresponda, aquellos que se encuentren en curso y que aporten información relevante para la evaluación farmacológica. Estos deberán corresponder a los estudios clínicos disponibles que sustenten la seguridad y la eficacia del medicamento para la indicación objeto de la solicitud, incluyendo, cuando corresponda, estudios de farmacocinética, farmacodinamia, inmunogenicidad, eficacia, seguridad y experiencia posterior a la comercialización. Cada informe deberá proporcionar un nivel de detalle suficiente para identificar los objetivos, diseño, población estudiada, metodología, resultados, conclusiones y demás elementos necesarios para su adecuada interpretación dentro de la evaluación farmacológica.

Los informes deberán organizarse conforme a la estructura establecida en el Documento Técnico Común (CTD), de manera que exista correspondencia entre los estudios incluidos en este módulo y los resúmenes presentados en el Módulo 2. Los estudios deberán clasificarse de acuerdo con su diseño metodológico, distinguiendo entre estudios controlados y no controlados.

En los medicamentos con experiencia de uso posterior a la comercialización, el interesado deberá presentar los informes periódicos o acumulativos de seguridad disponibles que aporten información relevante para la caracterización del perfil de seguridad del medicamento, tales como los Informes Periódicos de Evaluación Beneficio-Riesgo (PBRER), los Informes Periódicos de Seguridad (PSUR) u otros informes equivalentes.

La guía ICH M4E(R2) establece la organización y estructura recomendadas para la presentación de los informes clínicos dentro del CTD; sin embargo, no define los estudios que deben realizarse para un medicamento en particular. En consecuencia, el interesado deberá presentar los estudios clínicos disponibles que sustenten la seguridad y la eficacia del medicamento para la indicación objeto de la solicitud.

El presente instructivo no pretende establecer los estudios clínicos obligatorios para cada tipo de medicamento, sino orientar la organización y presentación de la información clínica disponible conforme a la estructura del CTD, con fines de la evaluación farmacológica.

Quando, por las características del medicamento, el estado de desarrollo, la experiencia clínica disponible o la naturaleza de la solicitud, alguno de los estudios no resulte aplicable o no se encuentre disponible, el interesado deberá seleccionar la opción "No" en el formato y adjuntar la correspondiente justificación técnica.

La ausencia de estudios deberá estar debidamente sustentada y será evaluada dentro del contexto de la totalidad de la evidencia científica presentada, considerando las características del medicamento y el alcance de la solicitud.

Para ampliar la estructura y contenido de los informes clínicos podrá consultarse la guía **ICH M4E(R2)** (https://database.ich.org/sites/default/files/M4E_R2_Guideline.pdf).

Referencias técnicas internacionales para la elaboración y presentación de la información clínica

Para la elaboración y presentación de la información clínica podrán considerarse, cuando resulte aplicable, las guías armonizadas del International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) correspondientes a la serie Efficacy (E).

Estas guías proporcionan recomendaciones internacionalmente aceptadas para la planificación del desarrollo clínico, el diseño metodológico, la conducción, el análisis estadístico y la presentación de los estudios clínicos destinados a generar evidencia sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos. Su consulta facilita la presentación de información científica estructurada, completa y acorde con estándares regulatorios internacionalmente reconocidos.

Como referencia, podrán consultarse, entre otras, las siguientes guías:

Guía	Aspecto que aborda
ICH E8(R1) – General Considerations for Clinical Studies	Proporciona recomendaciones para la planificación del desarrollo clínico, la selección de la población de estudio, la selección de las variables de respuesta (endpoints), la identificación de factores críticos para la calidad (Quality by Design) y la generación de evidencia clínicamente relevante para sustentar la seguridad y eficacia del medicamento.
ICH E6(R3) – Good Clinical Practice	Establece recomendaciones para la conducción de los estudios clínicos, la protección de los participantes, la integridad de los datos, las responsabilidades del patrocinador e investigador y la aplicación de Buenas Prácticas Clínicas.
ICH E9 – Statistical Principles for Clinical Trials	Proporciona recomendaciones sobre el diseño estadístico de los estudios clínicos, la definición de variables de evaluación, el cálculo del tamaño de muestra, el control de sesgos, el análisis de los resultados y la interpretación de la evidencia generada.
ICH E10 – Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials	Orienta la selección y justificación del grupo control más apropiado para demostrar la eficacia y seguridad del medicamento, incluyendo estudios controlados con placebo, comparador activo, control histórico y estudios de no inferioridad o equivalencia, cuando corresponda.

Nota: Las referencias técnicas internacionales incluidas en esta guía tienen un carácter orientador y su aplicación dependerá de la naturaleza del medicamento, la indicación terapéutica, el tipo de evidencia disponible y el estado de desarrollo del producto. Su inclusión no constituye un requisito documental adicional para los trámites de Medicamentos Vitales No Disponibles y Donaciones y no limita la facultad de la autoridad sanitaria competente para realizar una evaluación integral de la evidencia científica presentada y adoptar la decisión que corresponda en el ejercicio de sus competencias.

Estructura recomendada para los informes de estudios clínicos

Con el propósito de favorecer la presentación uniforme, completa y estructurada de los informes de estudios clínicos (Clinical Study Reports, CSR), se recomienda que su elaboración tome como referencia la guía ICH E3 – Structure and Content of Clinical Study Reports.

La aplicación de esta guía favorece la organización sistemática de la información clínica y facilita la presentación de los datos de eficacia y seguridad de manera clara, verificable y acorde con estándares internacionales.

Como orientación general, el informe del estudio clínico podrá incluir, entre otros, los siguientes apartados:

- **Portada o página de título:** identificación del estudio, medicamento en investigación, patrocinador, protocolo, fase de desarrollo, investigadores responsables y demás información general del estudio.
- **Índice o tabla de contenido:** relación de las secciones y anexos del informe.
- **Resumen ejecutivo o sinopsis:** síntesis de los objetivos, diseño, metodología, población, tratamiento evaluado, principales resultados de eficacia y seguridad y conclusiones.
- **Introducción:** antecedentes científicos, justificación y objetivos del estudio.
- **Métodos:** descripción del diseño del estudio, población incluida, criterios de selección, intervenciones, variables de evaluación, procedimientos estadísticos y demás aspectos metodológicos relevantes.
- **Resultados:** presentación de los resultados de eficacia y seguridad, incluyendo la población analizada, los análisis realizados y las desviaciones relevantes del protocolo.
- **Discusión y conclusiones:** interpretación de los resultados, fortalezas, limitaciones, relevancia clínica y conclusiones del estudio.
- **Anexos:** documentación complementaria, como formularios de recolección de datos, listados de pacientes, informes de laboratorio, protocolo y sus enmiendas, entre otros documentos pertinentes.
- **Referencias bibliográficas:** literatura científica y documentos técnicos citados.

Para ampliar la estructura, contenido y nivel de detalle esperado para los informes de estudios clínicos podrá consultarse la guía ICH E3 – Structure and Content of Clinical Study Reports (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-3-structure-and-content-clinical-study-reports-step-5_en.pdf).

Con el fin de facilitar la revisión técnica y la gestión documental del expediente, se recomienda que la extensión conjunta de los documentos correspondientes a los Módulos 2, 4 y 5 no exceda los 8.000 folios. Cuando, por la naturaleza del medicamento o por el volumen de la evidencia científica disponible, sea necesario superar esta extensión, el interesado deberá organizar la información de manera que facilite su consulta y revisión.

4. BIBLIOGRAFÍA

- República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 677 de 1995 Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia. Compilación Jurídica del Invima - Decreto 677 de 1995
- República de Colombia. Ministerio de Salud. Resolución 5402 de 2015 Por la cual se expide el manual y el instrumento de verificación de las Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Biológicos. Compilación Jurídica del Invima - Resolución 5402 de 2015 MSPS
- República de Colombia. Ministerio de salud. Decreto 1782 de 2014 Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario. Compilación Jurídica del Invima - Decreto 1782 de 2014
- República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 3690 del 2016 Por la cual se expide la Guía de estabilidad de medicamentos biológicos. Compilación Jurídica del Invima - Resolución 3690 de 2016 MSPS
- República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2950 del 2019 Por la cual se expide la Guía para la Evaluación de Comparabilidad de Medicamentos Biológicos y se dictan otras disposiciones. Compilación Jurídica del Invima - Resolución 2950 de 2019 MSPS
- República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 2106 del 2019 Por el cual se dictan normas para simplificar, suprimir y reformar trámites, procesos y procedimientos innecesarios existentes en la administración pública. Compilación Jurídica del Invima - Decreto 2106 de 2019
- República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 335 del 2022. Por el cual se establece el procedimiento para la obtención de los certificados de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Elaboración, Laboratorio y Manufactura ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima). Compilación Jurídica del Invima - Decreto 335 de 2022
- República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución No. 3311 del 2018 Por la cual se define el estándar de datos de medicamentos de uso humano en Colombia y se dictan otras disposiciones. Compilación Jurídica del Invima - Resolución 3311 de 2018 MSPS
- República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 386 del 2018 Por el cual se establece el trámite para la obtención del registro sanitario de antivenenos, se simplifica el procedimiento para su renovación o modificación, y se dictan medidas para garantizar su disponibilidad. Compilación Jurídica del Invima - Decreto 386 de 2018
- Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Circular No. 0015 de 2017. Directrices para la aplicación del Resolución número 4490 del 2016.
- Ministerio de Salud. Decreto 2085 de 2002. Compilación Jurídica del Invima - Decreto 2085 de 2002
- Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1124 DE 2016. Compilación Jurídica del Invima - Resolución 1124 de 2016 MSPS
- Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 4245 de 2015. Por la cual se establecen los requisitos para obtener la certificación en Buenas Prácticas de Elaboración de Radiofármacos y se adopta el instrumento para su verificación. Bogotá D.C., Colombia. Compilación Jurídica del Invima - Resolución 4245 de 2015 MSPS

- European Commission, Enterprise and Industry Directorate-General. A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC). Revision 2, Volume 2C, September 2009. European Commission. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/document/download/6a043dea-7d0f-4252-947b-cef58f53d37e_en?utm_source
- International Council for Harmonisation. Structure and content of clinical study reports (ICH E3). EMA; 1 Jul 1996. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-3-structure-and-content-clinical-study-reports-step-5_en.pdf
- International Council for Harmonisation (ICH). M4 (2002): Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use [Internet]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/M4_R4_Guideline.pdf
- International Council for Harmonisation (ICH). M4Q(R1) (2002): The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Quality [Internet]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/M4Q_R1_Guideline.pdf
- International Council for Harmonisation (ICH). M4S(R2) (2002): The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Safety [Internet]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/M4S_R2_Guideline.pdf
- International Council for Harmonisation (ICH). M4E(R2) (2002): The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Efficacy (Enhancing Benefit-Risk Information) [Internet]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/M4E_R2_Guideline.pdf
- International Council for Harmonisation (ICH). Q1A(R2) (2003): Stability Testing of New Drug Substances and Products [Internet]. Disponible en: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf>
- International Council for Harmonisation (ICH). Q1B (1996): Photostability Testing of New Drug Substances and Products [Internet]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/Q1B_Guideline.pdf
- International Council for Harmonisation (ICH). Q1D (2002): Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products [Internet]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/Q1D_Guideline.pdf
- International Council for Harmonisation (ICH). Q1E (2003): Evaluation for Stability Data [Internet]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/Q1E_Guideline.pdf
- International Council for Harmonisation (ICH). Q3B(R2) (2006): Impurities in New Drug Products [Internet]. Disponible en: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q3B%28R2%29%20Guideline.pdf>
- International Council for Harmonisation (ICH). Q3C(R8) (2021): Impurities – Guideline for Residual Solvents [Internet]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/Q3C-R8-Impurities-Residues-Solvents_0.pdf
- International Council for Harmonisation (ICH). Q5A(R2) (2023): Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin [Internet]. Disponible en: (archivo de Word, versión oficial 2023-11-01).
- International Council for Harmonisation (ICH). Q5B (1995): Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products [Internet]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/Q5B_Guideline.pdf
- International Council for Harmonisation (ICH). Q5C (1995): Stability Testing of Biotechnological/Biological Products [Internet]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/Q5C_Guideline.pdf
- International Council for Harmonisation (ICH). Q5D (1997): Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products [Internet]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/Q5D_Guideline.pdf
- International Council for Harmonisation (ICH). Q5E (2004): Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process [Internet]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/Q5E_Guideline.pdf
- International Council for Harmonisation (ICH). Q6A (1999): Specifications – Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances [Internet]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/Q6A_Guideline.pdf
- International Council for Harmonisation (ICH). Q6B (1999): Specifications – Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products [Internet]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/Q6B_Guideline.pdf
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). S1–S12: *Safety Guidelines*. Geneva: ICH
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). M3(R2): Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. Geneva: ICH.
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). E6(R3): Good Clinical Practice. Geneva: ICH.
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). E8(R1): General Considerations for Clinical Studies. Geneva: ICH.
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). E9: Statistical Principles for Clinical Trials. Geneva: ICH.
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials. Geneva: ICH.
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). E2C(R2): Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER). Geneva: ICH.

ANEXO 1. LISTADO DOCUMENTOS A PRESENTAR

En este Anexo encuentra la información de los requisitos que aplican a cada uno de los productos según su tipo/clasificación y en los casos respectivos, según el tipo de trámite.

A continuación, se describen las abreviaturas y convenciones empleadas por categorías de producto, así:

Lista de abreviaturas:

- Av: Antivenenos
- B/BT: Biológicos y Biotecnológicos
- V: Vacunas
- Pb: Probióticos
- SQ: Síntesis Química
- SNF: Sin Norma Farmacológica
- ENF: En Norma Farmacológica

Convenciones:

X	Requisito obligatorio
X*	Requisito obligatorio. Su presentación dependerá de las características del producto, de la información científica disponible y del tipo de solicitud. Cuando el documento no aplique o no sea procedente, deberá presentarse una justificación técnica y científica que sustente su ausencia.
OP	Requisito de presentación opcional por las características del producto o solicitud, o regulación vigente a la fecha.
XF	Información obligatoria con diligenciamiento en el formato de radicación
S	Proceso directo en el sistema
NA	No aplica presentar el requisito

Listado documentos a presentar

		Av	B/BT	V	Pb / Alérgenos		Radiofármacos	
					SNF	ENF	SNF	ENF
1.	LISTADO DOCUMENTOS MODULO 1: INFORMACIÓN GENERAL Y ADMINISTRATIVA							
1.1	Tabla de contenido	X	X	X	X	X	X	X
1.2	Datos del responsable del trámite	XF	XF	XF	XF	XF	XF	XF
1.2.1	Poder para gestionar el trámite	OP	OP	OP	OP	OP	OP	OP
1.3	Datos de la transacción bancaria	XF	XF	XF	XF	XF	XF	XF
1.3.1	Comprobante o consignación No.:	S	S	S	S	S	S	S
1.3.2	Autorización del uso de la taza de un tercero	S	S	S	S	S	S	S
1.4	Datos del titular	XF	XF	XF	XF	XF	XF	XF
1.5	Tipo de trámite a realizar	XF	XF	XF	XF	XF	XF	XF
1.5.1	Protección de datos no divulgados (Decreto 2085 de 2002)	OP	OP	OP	OP	NA	OP	NA
1.5.2	Medicamentos Vitales No Disponibles (MVND)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
1.5.3	Donaciones	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
1.6	Etapas del trámite – Carta memorial	X	X	X	X	X	X	X
1.7	Matriz de responsabilidades	XF	XF	XF	XF	XF	XF	XF
1.8	Certificados de BPM/BPX	X	X	X	X	X	X	X
1.9	Requisitos legales	X	X	X	X	X	X	X
1.10	Resumen de Características del Producto (RCP)	X	X	X	X	X	X	X
1.11	Sistema de farmacovigilancia	X	X	X	X	NA	X	NA
1.11.1	Descripción de información poscomercialización y de farmacovigilancia	X	X	X	X	NA	X	NA
1.12	Plan de gestión de riesgo - PGR	X	X	X	X	NA	X	NA

		Av	B/BT	V	Pb / Alérgenos		Radiofármacos	
1.12.1	Plan de Farmacovigilancia (Actividades de farmacovigilancia proporcionales al riesgo del medicamento)	X	X	X	X	NA	X	NA
1.12.2	Planes para estudios de eficacia posautorización	X*	X*	X*	OP	NA	X*	NA
1.12.3	Medidas de minimización de riesgos (MMR)	X	X	X	X	NA	X	NA
1.13	Tipo /Clasificación de producto	XF	XF	XF	XF	XF	XF	XF
1.13.1	Subclasificación del producto	XF	XF	XF	XF	NA	NA	NA
1.13.2	Ruta de estudio del trámite	XF	XF	XF	XF	NA	NA	NA
1.14	Información del producto	X	X	X	X	X	X	X
1.14.1	Número de solicitud de Identificador Único de Medicamentos - IUM	X	X	X	X	X	X	X
1.15	Información de artes de envase y empaque, insertos, Información Para Prescribir (IPP), instructivos o similares	X	X	X	X	X	X	X
1.16	Otra información administrativa	OP	OP	OP	OP	OP	OP	OP
2.	LISTADO DOCUMENTOS MODULO 2: RESÚMENES DE CALIDAD, SEGURIDAD Y EFICACIA							
2.1	Tabla de contenido	X	X	X	X	X	X	X
2.2	Introducción	X	X	X	X	X	X	X
2.3	Resumen general de calidad	X*	X*	X*	X*	X*	X	X
2.4	Resumen global preclínico	X*	X*	X*	X*	NA	X*	NA
2.5	Resumen global clínico	X*	X*	X*	X*	NA	X*	NA
2.6	Resumen preclínico escrito y tabulado	X*	X*	X*	X*	NA	X*	NA
2.7	Resumen clínico	X*	X*	X*	X*	NA	X*	NA
3.	LISTADO DOCUMENTOS MODULO 3: CALIDAD							
3.1	Tabla de contenido	X	X	X	X	X	X	X
3.2	Desarrollo del Módulo	X	X	X	X	X	X	X
3.2.S	Ingrediente farmacéutico activo (IFA)/Principio activo	X	X	X	X	X	X	X
3.2.S.1	Información general	X	X	X	X	X	X	X
3.2.S.1.1	Nomenclatura	X	X	X	X	X	X	X
3.2.S.1.2	Estructura	X	X	X	X	X	X	X
3.2.S.1.3	Propiedades generales	X	X	X	X	X	X	X
3.2.S.2	Manufactura IFA/Principio activo	X	X	X	X	X	X	X
3.2.S.2.1	Información del o los fabricantes	X	X	X	X	X	X	X
3.2.S.2.2	Descripción del proceso de manufactura y controles del proceso	X	X	X	X	X	X*	X*
3.2.S.2.3	Control de materiales	X	X	X	X	X	OP	OP
3.2.S.2.4	Control de pasos críticos y sustancias intermedias	X	X	X	X	X	OP	OP
3.2.S.2.5	Validación y/o evaluación del proceso	X	X	X	X	X	OP	OP
3.2.S.2.6	Desarrollo del proceso de manufactura	X	X	X	X	X	OP	OP
3.2.S.3	Caracterización del principio activo	X	X	X	X	X	OP	OP
3.2.S.3.1	Elucidación de la estructura y otras características	X	X	X	X	X	OP	OP
3.2.S.3.2	Impurezas	X	X	X	X	X	X	X
3.2.S.4	Control del principio activo/IFA	X	X	X	X	X	X	X
3.2.S.4.1	Especificaciones	X	X	X	X	X	X	X
3.2.S.4.2	Metodologías analíticas	X	X	X	X	X	OP	OP
3.2.S.4.3	Validación de metodologías analíticas	X	X	X	X	X	OP	OP
3.2.S.4.4	Análisis de lotes	X	X	X	X	X	OP	OP
3.2.S.4.5	Justificación de especificaciones	X	X	X	X	X	OP	OP
3.2.S.5	Estándares o materiales de referencia	X	X	X	X	X	X	X
3.2.S.6	Sistema de envase cierre	X	X	X	X	X	OP	OP
3.2.S.7	Estabilidad	X	X	X	X	X	X*	X*
3.2.S.7.1	Resumen de estabilidad y conclusiones	X	X	X	X	X	X*	X*
3.2.S.7.2	Protocolo de estudios de estabilidad posaprobación y garantía de estabilidad	X	X	X	X	X	X*	X*
3.2.S.7.3	Datos de estabilidad	X	X	X	X	X	X*	X*

ACOM-INS137-INSTRUCTIVO SOLICITUD DE CONCESIÓN DE REGISTRO SANITARIO NUEVO DE
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS, VACUNAS, ANTIVENENOS Y RADIOFÁRMACOS.

Código
Versión
Tipo
Implementación
Alcance
Nivel de confidencialidad

ACOM-INS137
1
Instructivo_
16/08/2026

		Av	B/BT	V	Pb / Alérgenos		Radiofármacos	
3.2.P	Producto terminado (PT)/ Producto Farmacéutico Terminado (PFT)	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.1.	Descripción y composición del PT	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.2.	Desarrollo farmacéutico	X	X	X	X	X	OP	OP
3.2.P.2.1	Componentes del producto (PT/PFT)	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.2.1.1	Ingrediente farmacéutico activo (IFA)/Principio activo	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.2.1.2	Excipientes	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.2.2	Producto terminado	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.2.2.1	Desarrollo de la formulación	X	X	X	X	X	OP	OP
3.2.P.2.2.2	Excesos	X	X*	X*	X*	X*	X	X
3.2.P.2.2.3	Propiedades fisicoquímicas y biológicas	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.2.3	Desarrollo del proceso de manufactura	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.2.4	Sistema de envase cierre	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.2.5	Atributos microbiológicos	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.2.6	Compatibilidad	X	X*	X*	X*	X*	X	X
3.2.P.3	Manufactura	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.3.1	Fabricante (s)	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.3.2	Formula del lote	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.3.3	Descripción del proceso de manufactura y controles en proceso	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.3.4	Controles de pasos críticos y sustancias intermedias	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.3.5	Validación y/o evaluación del proceso	X	X	X	X	X	OP	OP
3.2.P.4	Control de excipientes	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.4.1	Especificaciones	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.4.2	Metodologías analíticas	X	X	X	X	X	OP	OP
3.2.P.4.3	Validación de las metodologías analíticas	X	X	X	X	X	OP	OP
3.2.P.4.4	Justificación de las especificaciones	X	X	X	X	X	OP	OP
3.2.P.4.5	Excipientes de origen humano o animal	X	X*	X*	X*	X*	X*	X*
3.2.P.4.6	Nuevos excipientes	X	X*	X*	X*	X*	X*	X*
3.2.P.5	Control del Producto terminado (PT)/Producto Farmacéutico Terminado (PFT)	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.5.1	Especificaciones	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.5.2	Metodología de análisis	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.5.3	Validación de Metodología de análisis	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.5.4	Análisis de lote	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.5.5	Caracterización de impurezas	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.5.6	Justificación de las especificaciones	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.6	Estándares o materiales de referencia	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.7	Sistema de envase cierre	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.8	Estabilidad	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.8.1	Resumen de estabilidad y conclusiones	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.8.2	Protocolo de estabilidad posaprobación y garantía de estabilidad	X	X	X	X	X	X	X
3.2.P.8.3	Datos de estabilidad	X	X	X	X	X	X	X
3.2.1	Apéndices	X	X	X	X	X	X	X
3.2.A.1	Equipos y plantas	X	X	X	X	X	OP	OP
3.2.A.2	Evaluación de seguridad de agentes adventicios	X	X	X	X	X	X*	X*
3.2.R	Información para Colombia	X	X	X	X	X	OP	OP
3.2.R.1	Validación de la cadena de frío	X*	X*	X	X*	X*	OP	OP
3.2.R.2	Dispositivos médicos	OP	OP	OP	OP	OP	OP	OP
3.2.R.3	Documentos específicos adicionales	OP	OP	OP	OP	OP	OP	OP
3.2.R.4	Archivos maestros y certificados de idoneidad	OP	X	X	X	X	OP	OP
3.2.R.5	Demostración de comparabilidad	NA	X*	X*	NA	NA	NA	NA

		Av	B/BT	V	Pb / Alérgenos		Radiofármacos	
3.2.R.5.1	Demostración de la comparabilidad (frente al Medicamento Biológico de Referencia – MBR)	NA	X*	NA	NA	NA	NA	NA
3.2.R.5.2	Demostración de la comparabilidad (con el mismo producto)	NA	X*	X*	X*	X*	NA	NA
4.	LISTADO DOCUMENTOS MÓDULO 4: INFORMES DE LOS ESTUDIOS NO CLÍNICOS / PRECLÍNICOS							
4.1	Tabla de contenido	X	X	X	X	NA	X	NA
4.2	Reportes de estudios	X*	X*	X*	X*	NA	X*	NA
4.2.1	Farmacología	X*	X*	X*	X*	NA	X*	NA
4.2.1.1	Farmacodinamia primaria	X*	X*	X*	X*	NA	X*	NA
4.2.1.2	Farmacodinamia secundaria	X*	X*	X*	X*	NA	X*	NA
4.2.1.3	Seguridad farmacológica	X*	X*	X*	X*	NA	X*	NA
4.2.1.4	Interacciones farmacodinámicas	X*	X*	X*	NA	NA	NA	NA
4.2.2	Farmacocinética	X*	X*	NA	NA	NA	X*	NA
4.2.2.1	Métodos analíticos y reportes de validación	X*	X*	NA	NA	NA	NA	NA
4.2.2.2	Absorción	X*	X*	NA	NA	NA	NA	NA
4.2.2.3	Distribución	X*	X*	NA	NA	NA	X*	NA
4.2.2.4	Metabolismo	X*	X*	NA	NA	NA	X*	NA
4.2.2.5	Excreción	X*	X*	NA	NA	NA	X*	NA
4.2.2.6	Interacciones farmacocinéticas con fármacos	X*	X*	NA	NA	NA	NA	NA
4.2.2.7	Otros estudios farmacocinéticos	X*	X*	NA	NA	NA	X*	NA
4.2.3	Toxicología	X*	X*	X*	X*	NA	X*	NA
4.2.3.1	Toxicidad a una sola dosis	X*	X*	X*	X*	NA	X*	NA
4.2.3.2	Toxicidad a dosis repetidas	X*	X*	X*	X*	NA	X*	NA
4.2.3.3	Genotoxicidad	X*	X*	X*	X*	NA	X*	NA
4.2.3.4	Carcinogenicidad	X*	X*	X*	X*	NA	X*	NA
4.2.3.5	Toxicidad reproductiva y del desarrollo	X*	X*	X*	X*	NA	X*	NA
4.2.3.6	Tolerancia local	X*	X*	X*	X*	NA	X*	NA
4.2.3.7	Otros estudios de toxicidad	X*	X*	X*	X*	NA	X*	NA
4.3	Literatura de referencia	X*	X*	X*	X*	NA	X*	NA
5.	LISTADO DOCUMENTOS MODULO 5: INFORMES DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS							
5.1	Tabla de contenido	X	X	X	X	NA	X	NA
5.2	Listado tabular de todos los estudios clínicos	X*	X*	X*	X*	NA	X*	NA
5.3	Reporte de estudios clínicos	X*	X*	X	X*	NA	X*	NA
5.3.1	Reportes de estudios biofarmacéuticos	X*	X*	NA	NA	NA	NA	NA
5.3.1.1	Reportes de estudios de biodisponibilidad (BD)	X*	X*	NA	NA	NA	NA	NA
5.3.1.2	Reportes de estudios de biodisponibilidad (BD) comparativa y de bioequivalencia (BE)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5.3.1.3	Reportes de estudios de correlación in vitro-in vivo	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5.3.1.4	Reportes de los métodos bioanalíticos y analíticos para estudios en humanos	X*	X*	NA	NA	NA	NA	NA
5.3.2	Reporte de estudios pertinentes para farmacocinética usando biomateriales humanos	X*	X*	NA	NA	NA	NA	NA
5.3.2.1	Reportes de estudios de unión a proteínas plasmáticas	OP	OP	NA	NA	NA	NA	NA
5.3.2.2	Reportes de los estudios de metabolismo hepático e interacción farmacológica	OP	OP	NA	NA	NA	NA	NA
5.3.2.3	Reportes de los estudios que utilizan otros biomateriales humanos	OP	OP	NA	NA	NA	NA	NA
5.3.3	Reportes de los estudios de farmacocinética (PK) en humanos	X*	X*	NA	NA	NA	X*	NA
5.3.3.1	Reportes de los estudios de tolerabilidad inicial y PK en sujetos sanos	X*	X*	NA	NA	NA	NA	NA
5.3.3.2	Reportes de los estudios de tolerabilidad inicial y PK en pacientes	X*	X*	NA	NA	NA	NA	NA
5.3.3.3	Reportes de estudio de los factores intrínsecos en PK	X*	X*	NA	NA	NA	X*	NA
5.3.3.4	Reportes de estudio de los factores extrínsecos en PK	X*	X*	NA	NA	NA	X*	NA
5.3.3.5	Reportes de los estudios de PK en la población	X*	X*	NA	NA	NA	NA	NA
5.3.4	Reportes de los estudios de farmacodinamia (PD) en humanos	X*	X*	NA	NA	NA	NA	NA

		Av	B/BT	V	Pb / Alérgenos		Radiofármacos	
5.3.4.1	Reportes de estudios PK/PD y PD en sujetos sanos	X*	X*	NA	NA	NA	NA	NA
5.3.4.2	Reportes de los estudios PK/PD y PD en pacientes	X*	X*	NA	NA	NA	NA	NA
5.3.5	Reportes de estudios de eficacia y seguridad	X*	X*	X*	X*	NA	X*	NA
5.3.5.1	Reportes de estudios clínicos controlados relacionados a la indicación terapéutica solicitada	X*	X*	X*	X*	NA	X*	NA
5.3.5.2	Reportes de estudios clínicos no controlados	X*	X*	X*	X*	NA	X*	NA
5.3.5.3	Reporte de análisis de datos para más de un estudio	X*	X*	X*	X*	NA	X*	NA
5.3.5.4	Otros reportes de estudio	X*	X*	X*	X*	NA	X*	NA
5.3.6	Reporte de experiencia poscomercialización	X*	X*	X*	X*	NA	X*	NA
5.3.7	Formatos de reporte de casos y listados de pacientes individuales	X*	OP	OP	OP	NA	OP	NA
5.4	Literatura de referencia	X*	X*	X*	X*	NA	X*	NA

ADJUNTOS INTERNOS

ACOM-INS121-INSTRUCTIVO PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA. (ACOM-INS121)
ACOM-FOR185-PRESENTACIÓN DE SOLICITUD DE CONCESIÓN DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS CON FINES DE MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES Y DONACIONES (ACOM-FOR185)

ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
Yenny Marcela Suarez Gonzalez Profesional Universitario Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo Fecha de elaboración: 12/08/2026	Andrey Forero Espinosa Contratista Mary Jazmin Luengas Moreno Técnico Administrativo Grupo de Gestión y Mejoramiento Organizacional Fecha de revisión: 14/08/2026	Sandra Maria Montoya Escobar Director de Medicamentos y Productos Biológicos Fecha de aprobación: 16/08/2026

Este documento ha sido visto 24 veces