

# GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA AL REGISTRO SANITARIO PARA MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

## 1. OBJETIVO:

Dar a conocer los lineamientos que deben tener en cuenta los usuarios para solicitar el estudio de los documentos radicados como soporte de la solicitud de modificaciones de seguridad y eficacia al registro sanitario para medicamentos biológicos, conforme a lo dispuesto en el numeral 5.3 del artículo 5 del Decreto 334.

## 2. ALCANCE:

La presente guía es aplicable para la presentación de solicitudes de modificaciones de seguridad y eficacia al Registro Sanitario para Medicamentos Biológicos; así mismo, se presentan los lineamientos para la elaboración de inserto para usuario o información para prescriptor (IPP).

## 3. DEFINICIONES:

**Advertencia<sup>1</sup>:** Llamado de atención, generalmente incluido en la rotulación, sobre algún riesgo particular asociado al consumo de los medicamentos y productos biológicos.

**Asignación aleatoria<sup>2</sup>:** Es el proceso de asignar los sujetos de un estudio a los grupos de tratamiento o de control, utilizando el azar para determinar las asignaturas con el fin de reducir el sesgo.

**Capacidad antigénica o inmunogenicidad<sup>3</sup>:** capacidad de inducir una respuesta inmune específica, humoral y/o celular. En este sentido, antígeno sería sinónimo de inmunógeno.

**Condiciones de comercialización de un medicamento<sup>1</sup>:** Mecanismos de comercialización autorizados para un medicamento, que pueden ser bajo venta libre, bajo fórmula médica, bajo control especial o para uso hospitalario exclusivamente.

**Contraindicación<sup>1</sup>:** Situación clínica o régimen terapéutico en el cual la administración de un medicamento debe ser evitada.

**Eficacia<sup>1</sup>:** Aptitud de un medicamento para producir los efectos propuestos, determinada por métodos científicos.

**Estudio clínico<sup>4</sup>:** Cualquier investigación que se realice en seres humanos con intención de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o cualquier otro efecto farmacodinámico de producto(os) en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa a producto(os) de investigación y/o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de producto(o) en investigación, con el objeto de comprobar su seguridad y/o eficacia.

**Estudio no Clínico<sup>4</sup>:** Estudios biomédicos no realizados en seres humanos.

**Evaluación Farmacológica<sup>1</sup>:** Comprende el procedimiento mediante el cual la autoridad sanitaria se forma un juicio sobre la utilidad, conveniencia y seguridad de un medicamento.

<sup>1</sup> Ministerio de Salud, Decreto 677 de 1995

<sup>2</sup> Revisión de ensayos clínicos: una guía para el Comité de ética. Editores Johan PE Karlberg y Marjorie A Speers. Centro de ensayos clínicos. Universidad de Hong Kong, China, 2010. ISBN 978-988-19041-1-9

<sup>3</sup> Aspectos prácticos en la evaluación de ensayos clínicos con vacunas profilácticas frente a enfermedades infecciosas A. Lopez, E.Montane / MedClin(Barc).2010;135(15):707-712.

<sup>4</sup> Ministerio de la Protección Social, Resolución Número 2378 De 2008

**Evento adverso**<sup>5</sup>: Cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente o participante de una investigación clínica a quien se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento.

**Farmacocinética**<sup>1</sup>: Estudio de la cinética de los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción de los medicamentos y sus metabolitos.

**Indicaciones**<sup>1</sup>: Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplican un medicamento.

**Inmunogenicidad**<sup>6</sup>: Capacidad de una proteína terapéutica para generar respuestas inmunes frente a esta y hacia proteínas semejantes o a formulaciones de las mismas y a inducir eventos adversos clínicos inmunológicamente relacionados, que en ocasiones este tipo de respuestas pueden ser irrelevantes o indetectables,

**Inocuidad**<sup>1</sup>: Es la ausencia de toxicidad o reacciones adversas de un medicamento.

**Interacción**<sup>1</sup>: Influencia que tiene un medicamento, alimento u otra sustancia sobre el comportamiento o la eficacia de otro medicamento.

**Medicamento**<sup>1</sup>: Es aquél preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado.

**Medicamento nuevo**<sup>1</sup>: Es aquel cuyo principio activo no ha sido incluido en el Manual de Normas Farmacológicas o aquel que, estando incluido en él corresponda a nuevas asociaciones o dosis fijas, o a nuevas indicaciones, o nuevas formas farmacéuticas, modificaciones que impliquen cambios en la farmacocinética, cambios en la vía de administración o en las condiciones de comercialización. Incluye también las sales, ésteres, solvatos u otros derivados no contemplados en los textos reconocidos científicamente en el país.

**Reacción adversa**<sup>7</sup>: Efecto indeseable, razonablemente asociado con el uso de un fármaco, que puede ocurrir como parte de la acción farmacológica del fármaco o puede ser impredecible en su ocurrencia. Esta definición no incluye todos los eventos adversos observados durante el uso de un medicamento, solo aquellos para los cuales existe alguna base para creer que existe una relación causal entre el medicamento y la ocurrencia del evento adverso. Las reacciones adversas pueden incluir signos y síntomas, cambios en los parámetros de laboratorio y cambios en otras medidas de funciones corporales críticas, como los signos vitales y el ECG.

**Reactogenicidad**<sup>2</sup>: Capacidad de una vacuna de producir reacciones adversas.

**Régimen de dosificación**<sup>1</sup>: Se refiere a la cantidad indicada para la administración de un medicamento, los intervalos entre las administraciones y la duración del tratamiento.

**Relación beneficio, riesgo**<sup>1</sup>: Proporción entre los beneficios y los riesgos que presenta el empleo de un medicamento. Sirve para expresar un juicio sobre la función del medicamento en la práctica médica, basado en datos sobre su eficacia e inocuidad y en consideraciones sobre su posible uso abusivo, la gravedad y el pronóstico de la enfermedad.

**Seguridad**<sup>1</sup>: Es la característica de un medicamento según la cual puede usarse sin mayores posibilidades de causar efectos tóxicos injustificables. La seguridad de un medicamento es una característica relativa.

---

<sup>5</sup> Ministerio de la Protección Social, Decreto Número 2200 De 2005

<sup>6</sup> Ministerio de Salud, Resolución 4490 de 2016

<sup>7</sup> U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Adverse Reactions Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format, U.S., 2006.

**Toxicidad<sup>1</sup>:** Es la capacidad del producto de generar directamente una lesión o daño a un órgano o sistema.

#### 4. MARCO DE REFERENCIA:

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

#### 5. DESARROLLO DEL DOCUMENTO:

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

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

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

### CAMBIOS ADMINISTRATIVOS EN LA INFORMACIÓN DE ETIQUETADO DE PRODUCTOS

Referente a los cambios administrativos en la información, las especificaciones de esta solicitud se encuentran a continuación:

Descripción del cambio	Datos de soporte	Nivel Decreto 344	Recomendaciones
<b>Cambios en el etiquetado sin impacto en seguridad/eficacia</b>			
Cambios en los artes de material de envase y empaque como única solicitud	1, 6	ETIQUETADO SIN IMPACTO EN SEGURIDAD/EFICACIA CON ESTUDIO PREVIO	1 – 3
Actualización de Información para prescribir, declaración sucinta e insertos por cambios en aspectos de calidad o legales previamente aprobados	2, 6	ETIQUETADO SIN IMPACTO EN SEGURIDAD/EFICACIA CON ESTUDIO PREVIO	3 – 6
Actualización de etiquetado en las instrucciones de uso del medicamento	3 – 4, 6	ETIQUETADO SIN IMPACTO EN SEGURIDAD/EFICACIA CON ESTUDIO PREVIO	3, 6 – 7
Eliminación de inserto/ Información para prescribir/Declaración sucinta/Instructivo de uso	5 – 6	ETIQUETADO SIN IMPACTO EN SEGURIDAD/EFICACIA	1, 3, 8 – 9

		CON ESTUDIO PREVI0	
<b>Datos de soporte</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Artes de material de envase conforme al Decreto 677 de 1995 o las normas que lo complementen o sustituya, sin modificación en los textos previamente aprobados por el INVIMA, exceptuando el relacionado con la modificación solicitada</li> <li>2. La Información para prescribir/Inserto/Declaración sucinta actualizada indicando versión del mismo.</li> <li>3. Instructivo de uso del medicamento actualizado indicando versión del mismo.</li> <li>4. Declaración que indique que el Instructivo de uso del medicamento forma parte integral del medicamento y por tanto es incluido en los artes de material de envase y empaque.</li> <li>5. Artes de material de envase y empaque del medicamento conforme al Decreto 677 de 1995 o las normas que lo complementen o sustituya. Aplica en caso de modificarlos para incluir aspectos que contenían antes el documento objeto de la modificación, y/o exclusión de la frase "Ver Inserto adjunto o similar".</li> <li>6. Solicitud de agotamiento de materiales de envase y empaque o producto terminado, si derivado de la modificación aplica.</li> </ol>			
<b>Recomendaciones</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Para solicitudes de agotamiento (si aplica) consultar el documento guía de Autorización de agotamiento de producto terminado, empaque y envase publicado por el INVIMA.</li> <li>2. Los insertos e información para prescribir que se relacione en los artes de material de envase y empaque deben estar previamente aprobados por el instituto.</li> <li>3. Para realizar trámites ante el INVIMA, el solicitante debe: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Ser representante legal de la sociedad titular del registro sanitario (verificable mediante certificado de existencia y representación legal). O,</li> <li>b) Ser apoderado. En el caso de poderes especiales deberán ser otorgados en las condiciones señaladas por la Ley y requerirán presentación personal por parte del poderdante, además el documento deberá declarar específicamente el/los trámites que el apoderado puede adelantar ante el Instituto. En el caso de poder general se requerirá su nota de vigencia. Para los poderes inscritos en el registro mercantil de la Cámara de Comercio solo se requerirá indicar que el poder se encuentra inscrito y no se requerirá documentación adicional.</li> </ol> </li> <li>4. Con base en el principio de eficacia y para optimizar el trámite es importante indicar el número de la resolución por la cual se aprobó la versión anterior de la Información para prescribir/Inserto/Declaración sucinta, y las resoluciones en las cuales se aprobaron los aspectos de calidad o legales a incluir.</li> <li>5. No modificar la información farmacológica previamente aprobada en la Información para prescribir/Inserto/Declaración sucinta.</li> <li>6. Tener en cuenta los lineamientos de la elaboración y armonización de Insertos e IPP de la presente guía.</li> <li>7. El Instructivo de uso del medicamento debe venir en el idioma oficial del país (español).</li> <li>8. No modificar los textos previamente aprobados en los artes de material de envase y empaque/ Información para prescribir/Inserto/Declaración sucinta, exceptuando el ajuste objeto de la modificación.</li> <li>9. La eliminación de insertos/IPP/Declaraciones sucintas no debe afectar la información mínima a brindar al cuerpo médico y pacientes, para un correcto uso del medicamento</li> </ol>			

## **CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD Y EFICACIA**

Los cambios en la información de seguridad y eficacia tienen un impacto en el uso clínico del producto relacionados con la seguridad, eficacia, dosificación y administración. Para respaldar tales

cambios, se requieren datos de estudios clínicos y, en algunos casos, de estudios no clínicos clínicamente relevantes. Los cambios de seguridad y eficacia también requieren la presentación y aprobación antes de la implementación.

En general, los cambios de seguridad y eficacia afectan la información del etiquetado del producto y tienen el potencial de aumentar o disminuir los niveles de exposición, ya sea al expandir la población que está expuesta o al cambiar la dosificación. Estos cambios pueden estar relacionados con el uso clínico del producto y pueden incluir:

- adición o ampliación de una afirmación de seguridad o eficacia, incluida en esta categoría: la ampliación de la población expuesta, grupo etario, indicaciones;
- cambio en la vía de administración
- cambio en la dosis recomendada y/o el horario de dosificación;

Para un cambio en esta categoría, el titular de la autorización de comercialización debe presentar al INVIMA una solicitud de aprobación previa que incluya lo siguiente, cuando corresponda:

- Recibo de pago por concepto de la tarifa vigente.
- Carta con una descripción detallada y justificación del cambio propuesto;
- Diligenciamiento del Formato para presentación de modificaciones al Registro Sanitario para la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Código: ASS-RSA-FM062
- Soportes que se consideren necesarios, como: Datos o resumen y estudios completos clínicos y/o no clínicos, estudios observacionales posteriores a la comercialización o datos de seguridad posteriores a la comercialización, publicaciones científicas que sean producidas por actores diferentes de los titulares o agencias reguladoras.
- Documentos en limpio con la información modificada en el inserto para usuario, información para prescriptor o documentos afines.
- Para realizar trámites ante el INVIMA, el solicitante debe:
  - a) Ser representante legal de la sociedad titular del registro sanitario (verificable mediante certificado de existencia y representación legal). O,
  - b) Ser apoderado. En el caso de poderes especiales deberán ser otorgados en las condiciones señaladas por la Ley y requerirán presentación personal por parte del poderdante, además el documento deberá declarar específicamente el/los trámites que el apoderado puede adelantar ante el Instituto. En el caso de poder general se requerirá su nota de vigencia. Para los poderes inscritos en el registro mercantil de la Cámara de Comercio solo se requerirá indicar que el poder se encuentra inscrito y no se requerirá documentación adicional.

### **Ejemplos:**

*Los ejemplos de cambios en la información de seguridad y eficacia se proporcionan para aclaración.*

*Cabe señalar, debido a que la cantidad de datos de seguridad y eficacia necesarios para respaldar un cambio puede variar según el impacto del cambio, las consideraciones de riesgo-beneficio y las características específicas del producto; esta sección proporciona una lista de ejemplos de cambios en lugar de una instrucción detallada que vincula cada cambio con los datos necesarios para respaldar ese cambio.*

*Las solicitudes de cambio en la información de seguridad y eficacia requieren aprobación antes de la implementación y, por lo general, se envían para cambios relacionados con la práctica clínica, la seguridad y las declaraciones de indicaciones.*

*Los siguientes son ejemplos de cambios en la información de seguridad y eficacia que requieren datos de estudios clínicos y/o estudios no clínicos, estudios observacionales posteriores a la comercialización o extensos datos de seguridad posteriores a la comercialización:*

- *Cambio en la indicación:*
  - (a) *adición de una nueva indicación (por ejemplo, tratamiento de una enfermedad previamente no especificada);*
  - (b) *modificación de una indicación aprobada (por ejemplo, ampliación de la edad de uso o restricción de una indicación basada en estudios clínicos que demuestren falta de eficacia).*
- *Cambio en la dosis recomendada o el esquema de dosificación*
- *Cambio en el uso o indicación en grupos de riesgo específicos (por ejemplo, adición de información sobre el uso en mujeres embarazadas o pacientes inmunocomprometidos).*
- *Cambio para agregar una nueva vía de administración.*
- *Cambio en las medidas de gestión de riesgos existentes: eliminación de una vía de administración existente*
- *Revisiones de las instrucciones de uso, incluida la dosificación, administración y preparación para la administración, para optimizar seguridad de uso del producto.*

## **CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DEL ETIQUETADO**

Son cambios que tienen el potencial de mejorar la gestión del riesgo para la población para la cual el uso del producto está actualmente aprobado, lo cual incluye: reacciones adversas, precauciones y advertencias, interacciones, contraindicaciones, a través de:

- la identificación o caracterización de cualquier reacción adversa que resulte en la adición o el fortalecimiento de medidas de gestión de riesgos para un evento adverso que se considere consistente con una asociación causal con el producto en cuestión;
  - la identificación de subgrupos para los cuales el perfil beneficio-riesgo del producto tiene el potencial de ser menos favorable;
  - Inclusión de precauciones o contraindicaciones
- En esta categoría también se incluyen otras modificaciones relacionadas con información de seguridad como:
- administración conjunta con otros productos o medicamentos (interacciones);
  - eliminación o reducción de contraindicaciones, reacciones adversas, advertencias del producto.

Los cambios en la información del etiquetado del producto requieren la presentación de la solicitud para aprobación previa y una notificación de aprobación.

Las solicitudes de modificación para cambios en la información del etiquetado del producto a menudo requieren datos de informes de farmacovigilancia (es decir, informes periódicos de actualización de seguridad o informes periódicos de evaluación de beneficio – riesgo (PBRER)).

Para un cambio en esta categoría, el titular de la autorización de comercialización debe presentar al INVIMA una solicitud de aprobación previa que incluya lo siguiente, cuando corresponda:

- Recibo de pago por concepto de la tarifa vigente
- Carta con una descripción detallada y justificación del cambio propuesto;
- Diligenciamiento del Formato para presentación de modificaciones al Registro Sanitario para la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Código: ASS-RSA-FM062
- Informes de farmacovigilancia y análisis estadístico de resultados;
- Para la eliminación o reducción de información de seguridad soportes que se consideren necesarios, como: Datos o resumen y estudios completos clínicos y/o no clínicos, estudios observacionales posteriores a la comercialización o datos de seguridad posteriores a la comercialización, publicaciones científicas que sean producidas por actores diferentes de los titulares o agencias reguladoras.
- Documentos en limpio con la información modificada en el inserto para usuario, información para prescriptor o documentos afines.
- Para realizar trámites ante el INVIMA, el solicitante debe:

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

### **Ejemplos:**

*Los ejemplos de cambios en la información del etiquetado del producto se proporcionan para aclaración.*

*Esta sección proporciona una lista de ejemplos de cambios en las diversas categorías en lugar de una tabla detallada que vincula cada cambio con los datos necesarios para respaldar ese cambio. Estos cambios requieren aprobación antes de su implementación.*

*Los siguientes son ejemplos de cambios en la información del etiquetado del producto que afectan el uso clínico de un producto:*

- *Adición de una reacción adversa que se identifique como consistente con una asociación causal con la administración del producto en cuestión.*
- *Cambio en la frecuencia de aparición de una determinada reacción adversa.*
- *Adición de una contraindicación o advertencia (por ejemplo, identificación de una subpoblación específica como de mayor riesgo, como personas con una afección concomitante o que toman medicamentos concomitantes, o un grupo de edad específico). Estos cambios pueden incluir la provisión de acciones de gestión de riesgos recomendadas (por ejemplo, asegurar que el paciente sea consciente de ciertos riesgos).*
- *Refuerzo, aclaración o modificación de textos asociado a contraindicaciones, advertencias, precauciones, interacciones y efectos adversos.*
- *Cambio para agregar información sobre la administración conjunta con otros productos.*
- *Eliminación de una contraindicación (por ejemplo, uso en mujeres embarazadas);*
- *Cambiar una contraindicación por una precaución*

*En algunos casos, los cambios relacionados con la seguridad enumerados anteriormente pueden ser urgentes y pueden requerir una implementación rápida. Para permitir el procesamiento rápido de dichas solicitudes, la solicitud que acompaña dichos cambios debe etiquetarse como "Cambios urgentes por razones de seguridad" y debe presentarse previo acuerdo entre el INVIMA y el titular de la autorización de comercialización (ver especificaciones en la sección: Cambios urgentes por razones de seguridad).*

*Adicionalmente, es preciso señalar que, en caso de que se identifique en el estudio, una modificación catalogada por el interesado como "cambios en la información del etiquetado del producto", en la cual, modifique en su contenido lo asociado con el uso clínico, dosificación y administración o que requiera consulta a la sala; será reclasificada como "cambios de seguridad y eficacia".*

### **CAMBIOS URGENTES POR RAZONES DE SEGURIDAD:**

Los cambios urgentes por razones de seguridad son cambios en los elementos del etiquetado que deben implementarse de manera expedita para mitigar un peligro o daño potencial para la población en la que el producto está actualmente aprobado para su uso. Son aquellas que se derivan de la existencia de nueva información relacionada con la seguridad de la utilización del medicamento, en

la etapa de post comercialización, y que podrán de oficio modificarse por el INVIMA con ocasión de una alerta de seguridad nacional o internacional en relación al producto emitida por una autoridad reguladora nacional, o por informes periódicos de seguridad (PSUR), o por información de farmacovigilancia, o por problemas específicos de calidad del medicamento, y de toda aquella información que afecte la seguridad del producto.

Como cambios urgentes en la información del producto se incluyen:

- Adición de contraindicaciones absolutas del medicamento, considerándose como una condición que prohíbe tajantemente el uso de un tratamiento en conjunto.
- Adición de precauciones y advertencias, interacciones y reacciones adversas serias, entendiéndose como aquellas que se consideren mortales, supongan amenaza vital, ingreso hospitalario o prolongación del mismo, discapacidad o invalidez persistente, malformación congénita.

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

- Recibo de pago por concepto de la tarifa vigente
- Carta con una descripción detallada y justificación del cambio propuesto;
- Diligenciamiento del formato de solicitud para cambios urgentes.
- Soportes como: Informes de farmacovigilancia o alertas de seguridad nacional o internacional en relación con el producto emitida por una autoridad reguladora nacional o por informes periódicos de seguridad (PSUR), estudios o publicaciones científicas producidos por actores diferentes de los titulares o agencias reguladoras.
- Para realizar trámites ante el INVIMA, el solicitante debe:
  - a) Ser representante legal de la sociedad titular del registro sanitario (verificable mediante certificado de existencia y representación legal). O,
  - b) Ser apoderado. En el caso de poderes especiales deberán ser otorgados en las condiciones señaladas por la Ley y requerirán presentación personal por parte del poderdante, además el documento deberá declarar específicamente el/los trámites que el apoderado puede adelantar ante el Instituto. En el caso de poder general se requerirá su nota de vigencia. Para los poderes inscritos en el registro mercantil de la Cámara de Comercio solo se requerirá indicar que el poder se encuentra inscrito y no se requerirá documentación adicional.

Conforme al numeral 8.3.2, del artículo 8 del Decreto 334 del 2020, el titular del registro sanitario o su apoderado, notificará ante el INVIMA el cambio, anexando la documentación soporte respectiva.

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

## **PROCEDIMIENTO**

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

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

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

En cada solicitud incluir una lista de todos los cambios contenidos en la presentación y en esta describir cada cambio con suficiente detalle para permitir que el INVIMA determine rápidamente si se ha utilizado la categoría de informe adecuada y anexar un índice suficientemente detallado. Así mismo, para los cambios en la información de seguridad y eficacia, información del etiquetado del producto o cambios urgentes por razones de seguridad se recomienda diligenciar la información completa en el "Formato para presentación de modificaciones al Registro Sanitario para la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Código: ASS-RSA-FM062" o el Formato de solicitud para cambios urgentes, según corresponda.

Adicionalmente, cuando sea relevante, adjuntar los soportes de sustento como: informes de estudios clínicos y/o no clínicos, informes de farmacovigilancia y borradores con anotaciones y documentos en limpio con la información modificada en el inserto para usuario, información para prescriptor o documentos afines.

Para los cambios en la información de seguridad y eficacia, información del etiquetado del producto o cambios urgentes por razones de seguridad; todos los datos recomendados para respaldar un cambio deben proporcionarse con la presentación, además de la información general según corresponda. Si no se envían los datos de respaldo recomendados, es necesario proporcionar una justificación detallada al respecto.

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

En cuanto a la organización de la documentación requerida para los cambios de seguridad y eficacia (exceptuando cambios de la información de etiquetado de tipo administrativo), se propone presentar:

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

**LINEAMIENTOS ASOCIADOS A LA PRESENTACIÓN DEL *FORMATO PARA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS* - CÓDIGO: ASS-RSA-FM062 Y EL "FORMATO DE SOLICITUD PARA CAMBIOS URGENTES"**

Se indica que, para las solicitudes de “Cambios en la información de etiquetado” y “Cambios en la información de seguridad y eficacia”, corresponde emplear el Formato para presentación de modificaciones al Registro Sanitario para la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Código: ASS-RSA-FM062. En el caso de “Cambios urgentes por razones de seguridad” emplear el Formato de solicitud para cambios urgentes.

El usuario tendrá que descargar y diligenciar de manera completa el formato según corresponda, sin modificarlo en cuanto a su estructura y en caso de que no aplique el diligenciamiento de alguno de los espacios, por favor llene el espacio con la sigla NA.

Se recomienda diligenciar el formato con letra Arial 11 y relacionar la siguiente información:

## **1. DATOS GENERALES**

Diligencie la información solicitada en relación con la consignación y la responsabilidad del trámite.

### **Información de la transacción bancaria**

- Nombre del solicitante
- Dirección
- Nit
- Correo electrónico
- Teléfono
- No. de consignación
- Código de Tarifa
- Valor
- Folio (consignación)

### **Información del solicitante del trámite**

- Nombre del solicitante
- Tipo de solicitante
- Tarjeta profesional No.
- C.C. ó e. C.E No.
- Dirección de Notificación
- Teléfono
- Correo electrónico
- ¿Cuenta con poder para gestionar el trámite? Si\_ No\_
- Folio (poder)
- Firma del solicitante

A continuación, en el formulario aparece la siguiente leyenda con la cual el interesado una vez firme estará declarando su aceptación:

*"El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario ·incluido el correo electrónico -, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y 67 y s.s. del C.P.A.C.A*

### **Información del Producto**

- Nombre del producto
- Principio activo
- Modalidad
- Fabricante con sus datos de identificación y contacto
- Importador con sus datos de identificación y contacto

- Titular con sus datos de identificación y contacto

## **2. SOLICITUD**

En esta sección marque con una X las casillas correspondientes al tipo de solicitud presentada, puede seleccionar varias casillas según corresponda.

Luego de la selección encuentra un cuadro con 2 columnas para diligenciar con la información que a la fecha se encuentra aprobada (como aparece lo anteriormente aprobado) anotando el acta, numeral y año en que se emitió el concepto de aprobación o resolución mediante la cual se resuelve la aprobación expresa de los textos y en frente la información que solicita (Como se solicita), de este modo se podrá evidenciar con facilidad cada uno de los cambios que desea realizar. Se solicita diligenciar las columnas de manera completa escribiendo de manera expresa el texto aprobado y el que se solicita, resaltando los textos que se incluyen o subrayando los textos que se retiran.

## **3. SOPORTES**

Corresponde al reporte de la información científica, estudios clínicos, información generada por agencias regulatorias internacionales o documento técnico que justifique de manera sólida los cambios solicitados.

Para el caso de aprobación de Inserto y/o IPP, los soportes corresponden al Nuevo Inserto o IPP que desea APROBAR y el soporte de la modificación realizada cuando corresponda. Ver en la presente guía la sección LINEAMIENTOS GENERALES PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS / IPP.

En caso de que la información de soporte corresponda a un ESTUDIO CLÍNICO llenar el cuadro de resumen con la siguiente información: Estudio Clínico: Mencionar el título del estudio clínico

- Fase del estudio
- Tipo de diseño
- Tamaño de muestra (parámetros o variables para el cálculo del tamaño de muestra)
- Duración del estudio
- Número de pacientes empleados en el estudio
- Método de asignación de pacientes
- Nivel y método de cegamiento/ enmascaramiento
- Tipo de control
- Resultados
- Diseño estadístico de análisis de resultados
- Información complementaria. Se refiere a la información relevante que el interesado desee resaltar sobre el estudio allegado.

En caso de que los cambios estén sustentados sobre informes de seguridad o alertas generadas por entes regulatorios internacionales, diligenciar la casilla de INFORMACION INTERNACIONAL, con la información completa relacionada, descripción de la alerta, país y fecha de origen, medidas aplicadas por el laboratorio, URL en la que se puede localizar la información o alerta etc.

En caso de que la modificación se soporte con otra clase de documentación técnica o legal reportarla en la casilla OTROS.

## **LINEAMIENTOS GENERALES PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS / IPP.**

- **INSERTO PARA PACIENTE.**

La información contenida en el Inserto para el paciente se recomienda sea científicamente precisa, completa, actualizada, rigurosa, bien fundamentada, objetiva, sin inducir a error, en un formato comprensible, legible y fácilmente entendible para los usuarios, en lo posible prescindir de términos técnicos o médicos a menos que se hayan convertido en expresiones de uso común. Es necesario que la información contenida en los documentos sea balanceada, es decir que presente con igual detalle probabilidad de efectos beneficiosos y nocivos.

Debe presentarse en idioma español, la fuente utilizada se sugiere sea Arial en un tamaño mínimo de 8 y emplear negrilla para resaltar las preguntas y los ítems del inserto.

## Contenido

### ➤ Identificación del medicamento:

- Nombre del producto
- Registro Sanitario
- Denominación común internacional (DCI)
- Forma farmacéutica
- Concentración
- Condición de venta
- Vía de administración

### ➤ Información al paciente:

- Asociado a la información farmacológica que incluya los siguientes ítems, planteados en forma de preguntas y respuestas, como se presenta en los ejemplos a continuación:

#### 1.Indicaciones\*\*

Ej: ¿Para qué está indicado?

XXX está indicado para tratar... está indicado en...

*\*\* Para los casos de medicamentos de venta sin fórmula médica. Es preciso señalar que la autorización de venta libre es para indicaciones específicas, ya que algunos medicamentos pueden tener indicaciones adicionales que requieran diagnóstico, tratamiento y/o seguimiento por profesionales de salud.*

#### 2.Contraindicaciones

Ej: ¿Cuándo no debo usar este medicamento?

Ej. Hable con su médico tratante si usted tiene alguna de las siguientes condiciones. Este medicamento puede no ser adecuado para usted, si usted presenta: ...

#### 3. Advertencias y precauciones

Ej: ¿Qué cuidados debo tener antes, durante y después de recibir este medicamento?

Ej: Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar el tratamiento, si: ...

Ej. Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.....

Ej. Si experimenta efectos adversos como mareos, cansancio, vértigo o si usted tiene visión borrosa, no deberá conducir ni utilizar maquinaria peligrosa.

#### 4.Interacciones

Ej: Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento...

Ej: Puede afectar o ser afectado por otros medicamentos. Por ejemplo: ...

Ej: Usted no debe tomar los siguientes medicamentos, a menos que esté bajo estricto control médico...

#### 5. Posología y modo de uso

Ej: ¿Cómo debo usar este medicamento?

Ej: ¿Qué debo hacer si olvidé tomar una dosis de este medicamento?

Ej: ¿Qué debo hacer si tome más de la cantidad indicada?

#### 6. Reacciones adversas

Ej: ¿Qué problemas me puede causar este medicamento?

**Nota:** En caso de existir información adicional que implique la eliminación de un riesgo potencial para el paciente es pertinente incluirla. Los criterios de calidad incluidos en el inserto deben ser los aprobados en el registro sanitario y sus modificaciones.

#### ➤ INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

La información contenida en la Información para Prescribir (IPP), se recomienda sea científicamente precisa, clara, completa, actualizada, rigurosa, bien fundamentada, objetiva, sin inducir a error, y que imparta la información relevante. Es necesario que la información contenida en los documentos sea balanceada, es decir que presente con igual detalle probabilidad de efectos beneficiosos y nocivos.

Debe presentarse en idioma español, se recomienda la fuente sea Arial en un tamaño mínimo de 8 y emplear negrilla para los títulos de los diversos ítems de la IPP.

Las secciones de la IPP pueden describir brevemente o referirse al tema, pero sin repetir el mismo contenido o nivel de detalle. Esto incluye la información referente a estudios clínicos.

La información contenida en la IPP debe expresarse de acuerdo a las condiciones del registro sanitario y a las normas técnicas y legales previstas en el Decreto 677 de 1995 en cuanto a:

Evitar cualquier transgresión en el contenido de los materiales de promoción y publicidad, y de las consecuencias que ello pueda generar en la salud individual o colectiva.

Especificar las acciones, indicaciones, contraindicaciones, reacciones adversas, peligros o daños asociados a la administración, los riesgos de farmacodependencia y las otras precauciones y advertencias, sin omitir ninguna de las que figuren en la literatura científica o fueren conocidas por los fabricantes.

Ceñirse a la verdad sin exagerar las bondades que pueda ofrecer su uso, expresar verdades parciales que induzcan a engaño o error, ni minimizar peligros o posibles daños.

La información contenida en la IPP no debe imputar, difamar, causar perjuicios o comparación peyorativa para otras marcas, productos, servicios, empresas u organismos.

Se recuerda que los titulares de registros sanitarios que incurran en alguna de las conductas aquí descritas estarán sujetos a las medidas y sanciones previstas en el en el Decreto 677 de 1995.

#### **Contenido**

➤ Identificación del medicamento:

- Nombre de producto
- Denominación común internacional (DCI)
- Composición
- Forma farmacéutica
- Concentración
- Condición de venta
- Vía de administración
- Titular y/o importador

➤ Información para Prescribir:

1. Indicaciones:

La información de la sección indicaciones debe incluir de manera expresa lo aprobado para el producto en el registro sanitario.

En el caso de modificación de indicaciones, en concordancia con lo expresado en el Decreto 677 de 1995, en el artículo de definiciones; se deben incluir los estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento. Por tanto, se recomienda limitar a describir las condiciones de las personas que se pueden beneficiar, es decir las que han sido incluidas en los estudios.

No incluirse en esta sección alusiones a posibles efectos beneficiosos, consecuencias de los tratamientos o posibles resultados en cuanto a disminución de la mortalidad, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada.

2. Contraindicaciones

En la información en esta sección incluir una lista de todas las condiciones en las cuales no debe utilizarse el medicamento.

3. Precauciones y Advertencias

En la información de Advertencias y Precauciones incluir las preocupaciones de seguridad más importantes desde el punto de vista clínico que afectan las decisiones sobre la prescripción del fármaco, las recomendaciones para el monitoreo del paciente y las medidas que se pueden tomar para prevenir o mitigar los daños.

Fertilidad, embarazo y lactancia: Describir las recomendaciones justificadas sobre el uso del producto en mujeres embarazadas o lactantes y en mujeres en edad fértil. Incluir toda la información en cuanto a las diferencias clínicamente importantes en la respuesta o recomendaciones para el uso del fármaco en poblaciones específicas, y necesidad de monitorización o seguimiento. En caso de presentarse fertilidad, embarazo o lactancia como una contraindicación informarse claramente en el documento no debe ser utilizado en estas condiciones.

Adicionalmente, incluir el ítem de Efectos en la capacidad para conducir y operar máquinas

4. Interacciones

En la información de Interacciones incluir los fármacos (o clases de medicamentos) o los alimentos que interactúan o se prevé que interactúen de manera clínicamente significativa con el fármaco en cuestión, e instrucciones prácticas para prevenir o manejar la interacción.

Las interacciones con consecuencias clínicas graves que se resumen en otros puntos destacados (por ejemplo, en Contraindicaciones o Advertencias y Precauciones) se sugiere sean descritas con mayor detalle en las Interacciones Medicamentosas.

## 5.Posología y Grupo etario (Dosis y Administración)

La información en esta sección incluye el régimen de dosificación recomendado (por ejemplo, dosis inicial, rango de dosis, vía de administración, instrucciones de uso, modo de empleo), diferencias críticas entre los subgrupos de población, recomendaciones de monitoreo, información de farmacología clínica que afecte las recomendaciones de dosificación (por ejemplo, ajustes de dosificación recomendados para la terapia concomitante, poblaciones específicas con condiciones coexistentes, efectos clínicos de alimentos relevantes).

Uso en poblaciones específicas (niños, ancianos, pacientes con Insuficiencia renal, pacientes con insuficiencia hepática, entre otros).

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

## 6.Reacciones Adversas

Incluir las reacciones adversas del medicamento, incluso si una o más están incluidas en otros ítem (por ejemplo, bajo el encabezado Advertencias y Precauciones).

En el listado de reacciones adversas se sugiere ser conciso y comprensible, presentado en orden decreciente de frecuencia, utilizando términos específicos (por ejemplo, neutropenia en lugar de hematológicos) porque los términos generales pueden no describir adecuadamente el riesgo.

Si los perfiles de las reacciones adversas varían significativamente para diferentes indicaciones, presentar las reacciones adversas más comunes por separado para cada indicación.

**Nota:** El interesado puede incluir la información adicional a la señalada, que considere relevante para el profesional y para la adecuada atención del paciente, dicha información se recomienda sea balanceada sobre posibles beneficios y peligros. Los criterios de calidad incluidos en la información para prescriptor deben ser los aprobados en el registro sanitario y sus modificaciones.

## ❖ ASPECTOS PARA TENER EN CUENTA EN LA PRESENTACIÓN DE NUEVAS VERSIONES DE INSERTOS PARA USUARIOS E INFORMACIÓN PARA PRESCRIPTOR

Modificación de Indicaciones: Para incluir nuevas indicaciones (o modificaciones) en el inserto/IPP, debe surtir el trámite de modificación de indicaciones, de lo contrario se debe ajustar a las aprobadas en el registro sanitario.

Documentación de soporte: Todas las declaraciones expresas o implícitas sobre el producto incluidas en el inserto/ IPP y la información farmacológica no aprobada en el registro sanitario, deben estar respaldadas por información científica robusta (estudios clínicos, artículos científicos, entre otros).

Llamados a revisión de oficio: La información aprobada para el principio activo y/o producto debe estar de acuerdo con los cambios relacionados con llamados a revisión de oficio, informes de alertas sanitarias y actualizaciones aprobadas por el INVIMA publicadas en actas o disponibles en la información pública del registro sanitario de los medicamentos autorizados.

Características de insertos para usuarios, IPP y documentos afines: Los documentos indicados, bajo ninguna circunstancia pueden orientarse a crear una necesidad de consumo de medicamentos por parte del usuario, ya que cumplen una función informativa, distinta a la de publicitar o promocionar un medicamento.

Para la solicitud de aprobación del documento se sugiere especificar el nombre, la versión y fecha de este.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- *Ministerio de Salud y Protección Social, Decreto Número 334 de 2022.*
- *Ministerio de Salud y Protección Social, Resolución 4490 de 2016.*
- *Ministerio de Salud, Decreto 677 de 1995.*
- *Ministerio de la Protección Social, Resolución Número 2378 de 2008.*
- *Ministerio de la Protección Social, Decreto Número 2200 de 2005.*
- *Ministerio de Salud, Decreto 2085 de 2002.*
- *World Health Organization. Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines. Annex 4, TRS No 993.*
- *World Health Organization. Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products. Annex 3, TRS No 1011.*
- *U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Adverse Reactions Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format, U.S., 2006.*
- *Guía ICH Q5A(R1) Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.*
- *Guía ICH Q5B Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells used for Production of r-DNA Derived Protein Products.*
- *Guía ICH Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological / Biological Products.*
- *Guía ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological / Biological Products.*
- *ICH Topic S6 Document "Safety Studies for Biotechnological Products".*
- *ICH Topic S5 (R2) Document "Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products and Toxicity to Male Fertility".*
- *ICH Topic S1A Document "Guideline on the Need for Carcinogenicity Studies for Pharmaceuticals".*
- *ICH Topic M3(R2) Document "Guideline on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorisation for Pharmaceuticals".*
- *ICH Topic S9 Document "Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals".*
- *Expert Committee on Biological Standardization Geneva, 19 to 23 October 2009. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (sbps).*
- *ICH Topic E3. Structure and content of clinical study Reports.*
- *ICH Topic S3A. Note for Guidance on Toxicokinetics: The assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies.*
- *EMA - Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use*