Copia no controlada

1. **OBJETIVO**

Proporcionar los lineamientos para la presentación de la información científica y técnica que deben aportar los interesados en las solicitudes de evaluación farmacológica con fines de Medicamentos Vitales No Disponibles y Donaciones, con el propósito de sustentar la evidencia de seguridad y eficacia del medicamento. Para la organización de la información se adopta como referencia la estructura de los Módulos 2, 4 y 5 del Documento Técnico Común (CTD, *Common Technical Document*).

2. **ALCANCE**

El presente instructivo es aplicable a los interesados que presenten solicitudes de evaluación farmacológica con fines de inclusión de medicamentos en el listado de Medicamentos Vitales No Disponibles y Donaciones ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA).

3. **DESARROLLO DEL DOCUMENTO**

La evaluación farmacológica con fines de Medicamentos Vitales No Disponibles y Donaciones tiene como finalidad valorar la evidencia científica disponible sobre la seguridad y la eficacia del medicamento, con el propósito de apoyar la toma de decisiones para su inclusión en la Norma Farmacológica.
La presente evaluación farmacológica corresponde a un trámite sin fines de registro sanitario. En consecuencia, la información presentada deberá estar orientada a sustentar la seguridad y la eficacia del medicamento para los fines de la solicitud, sin que ello sustituya los requisitos establecidos para la obtención de un registro sanitario, cuando este sea requerido.
En este contexto, el interesado deberá presentar la información científica, técnica y administrativa necesaria para sustentar la evaluación farmacológica del medicamento.
La información deberá organizarse tomando como referencia metodológica la estructura de los Módulos 1, 2, 4 y 5 del Documento Técnico Común (CTD, *Common Technical Document*), adaptada al alcance del presente trámite.
El interesado deberá presentar la documentación en formato PDF, en archivos que permitan la búsqueda y selección de texto. La información deberá organizarse por módulos, de acuerdo con la estructura y secuencia establecidas en la hoja “Formato V-D” del ACOM-FOR185. Para las solicitudes objeto del presente instructivo, dicha hoja deberá diligenciarse de conformidad con lo establecido en el presente instructivo.
No se deberá modificar la estructura del formato. Cuando alguno de los campos no aplique, el interesado deberá seleccionar la opción "N.A.", según corresponda.
Cada módulo deberá contener la documentación soporte organizada de acuerdo con el orden de los numerales establecidos en la hoja “Formato V-D” del ACOM-FOR185.
Notas

1. Cuando la información requerida en un numeral de la hoja “Formato V-D” del ACOM-FOR185 ya se encuentre consignada en el formato y no exista un campo destinado a indicar la presentación de un documento, no será necesario adjuntar documentación adicional para dicho numeral.
2. Cuando, de acuerdo con el listado de documentos aplicable al tipo de producto, un numeral no requiera la presentación de documentación y se haya seleccionado la opción "N.A.", no deberá adjuntarse ningún documento correspondiente a dicho numeral.

La utilización de formatos institucionales, clasificaciones del producto y estructuras documentales basadas en el Documento Técnico Común (CTD) responde exclusivamente a fines de organización, estandarización y gestión de la información requerida para la evaluación farmacológica, y no deberá interpretarse como la creación de requisitos propios de un trámite de registro sanitario ni como la incorporación de requisitos documentales adicionales para los trámites de Medicamentos Vitales No Disponibles y Donaciones.

3.1 DESCRIPCIÓN POR MÓDULOS

La solicitud de evaluación farmacológica se encuentra organizada conforme a la estructura establecida en el ACOM-FOR185 – Formato para presentación de solicitud de concesión de registro sanitario de medicamentos y evaluaciones farmacológicas con fines de Medicamentos Vitales No Disponibles y Donaciones, utilizando para este trámite las hojas “Formato V-D” y “RCP V-D”, correspondientes al formato para la presentación de la información y al Resumen de Características del Producto (RCP), respectivamente.
El 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) contiene, entre otras, las siguientes secciones:

1. Una sección de instrucciones.
2. El formato general, que para las solicitudes objeto del presente instructivo corresponde a la hoja “Formato V-D”.

3. El formato del Resumen de Características del Producto (RCP), que para las solicitudes objeto del presente instructivo corresponde a la hoja “RCP V-D”.

En todas las solicitudes objeto del presente instructivo, el interesado deberá diligenciar y presentar la información correspondiente en la hoja “Formato V-D” y diligenciar el Resumen de Características del Producto (RCP) en la hoja “RCP V-D” del ACOM-FOR185, de conformidad con lo establecido en el presente instructivo.
Para identificar la documentación que debe presentarse de acuerdo con el tipo de producto objeto de la solicitud, el interesado deberá consultar el Anexo 1. Listado de documentos a presentar.
Cuando, por las características del medicamento o de la solicitud, alguno de los documentos o información establecidos en el Anexo 1 no resulte aplicable, el interesado deberá presentar la correspondiente justificación técnica y científica, debidamente sustentada. Para tal efecto, deberá seleccionar la opción “No” en la columna “Allega” de la hoja “Formato V-D” del ACOM-FOR185 e indicar el folio en el que se presenta la justificación correspondiente.
La ausencia de documentos o información sin la correspondiente justificación podrá dar lugar a la formulación del requerimiento correspondiente, de conformidad con la normativa vigente.
La información presentada deberá cumplir con la normativa colombiana vigente aplicable al trámite. Adicionalmente, en los diferentes numerales del presente instructivo se incluyen referencias a guías técnicas internacionales que podrán utilizarse como orientación para la preparación y presentación de la información científica y técnica. En estos casos, el interesado deberá consultar la versión vigente de la guía correspondiente.
Para consultar los requisitos específicos de cada módulo, seleccione el hipervínculo correspondiente:

- Módulo 1. Información general y administrativa.
- Módulo 2. Resúmenes de seguridad y eficacia.
- Módulo 4. Informes de los estudios no clínicos (preclínicos).
- Módulo 5. Informes de los estudios clínicos.

Copia no controlada

MÓDULO 1. INFORMACIÓN GENERAL Y ADMINISTRATIVA

El Módulo 1 comprende la información general y administrativa requerida para la solicitud de evaluación farmacológica con fines de Medicamentos Vitales No Disponibles y Donaciones, así como la documentación soporte correspondiente y el Resumen de Características del Producto (RCP)

A continuación, se describe la información que deberá presentarse para cada uno de los numerales del Módulo 1.

1.1. Tabla de contenido

En esta sección deberá incluirse la tabla de contenido de los numerales que conforman la solicitud, de acuerdo con el listado de documentos aplicable al tipo de producto. Por ejemplo, si para la solicitud únicamente se requiere presentar los numerales 1.1 y 1.5, la tabla de contenido no deberá incluir los numerales 1.2, 1.3, 1.4 ni los numerales subsiguientes hasta el 1.5. En ningún caso deberá modificarse la secuencia de numeración establecida para la presentación de la documentación.

1.2. Datos del responsable del trámite

Diligencie la información correspondiente al responsable del trámite.

1.2.1 Poder para gestionar el trámite

Cuando la solicitud sea presentada mediante apoderado, deberá adjuntarse el poder de conformidad con lo establecido en los artículos 24, literal g), y 31, numeral 1, del Decreto 677 de 1995.

Cuando se trate de un apoderado especial, este deberá tener la calidad de abogado y presentar el poder debidamente autenticado por el otorgante. Si se trata de un apoderado general, el poder deberá otorgarse mediante escritura pública.

En todos los casos, el poder deberá encontrarse vigente al momento de la radicación de la solicitud.

1.3. Información del pago de la tasa asociada al trámite

Diligencie la información solicitada relacionada con el pago asociado al trámite. Tenga en cuenta que este podrá realizarse mediante transacción bancaria o a través de los medios electrónicos de pago habilitados por el INVIMA. Asimismo, deberá verificar previamente la tarifa aplicable al trámite solicitado, de conformidad con el Manual Tarifario vigente al momento de la radicación.

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 pago o la transacción 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

1.5.1 Medicamentos Vitales No Disponibles

Si la solicitud corresponde a una evaluación farmacológica con fines de Medicamentos Vitales No Disponibles, el interesado deberá diligenciar en la hoja “Formato V-D” del 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) la justificación de la solicitud.

La justificación deberá presentar, de manera clara, objetiva y técnicamente sustentada, las razones que motivan la solicitud. Como orientación para su elaboración, se recomienda incluir, cuando aplique, la siguiente información:

- Enfermedad o condición clínica que justifica la solicitud del medicamento como vital no disponible: Descripción de la enfermedad o condición para la cual se propone el uso del medicamento, indicando por qué las alternativas terapéuticas disponibles no satisfacen adecuadamente dicha necesidad, cuando corresponda.
- Población objetivo: población en la que se pretende utilizar el medicamento (adultos, población pediátrica, poblaciones especiales, entre otras).
- Estado regulatorio internacional: resumen del estado regulatorio del medicamento ante autoridades regulatorias de referencia, cuando exista, indicando las indicaciones terapéuticas autorizadas.

1.5.2 Donaciones

Si la solicitud corresponde a una evaluación farmacológica con fines de Donación de medicamentos, el interesado deberá diligenciar en la hoja “Formato V-D” del ACOM-FOR185 la justificación de la solicitud.

La justificación deberá describir, de manera clara y técnicamente sustentada, las circunstancias que motivan la donación del medicamento. Como orientación para su elaboración, se recomienda incluir, cuando aplique, la siguiente información:

- Receptor de la donación y población beneficiaria.
- Justificación clínica o sanitaria que sustenta la necesidad de la donación.
- Estado regulatorio del medicamento en el país de origen, cuando aplique

1.6 Etapa del trámite

En este numeral, el interesado deberá adjuntar la carta memorial correspondiente a la etapa del trámite objeto de la solicitud.

Copia no controlada

En la hoja “Formato V-D” del 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), deberá seleccionar la etapa del trámite que corresponda a la solicitud:

- Evaluación inicial.
- Respuesta a requerimiento (Auto).
- Recurso de reposición.

Cuando corresponda, diligencie el número y la fecha del Auto al cual da respuesta o el número y la fecha de la Resolución respecto de la cual interpone el recurso de reposición.

Si la solicitud cuenta con un concepto previo emitido por las Salas Especializadas de la Comisión Revisora, diligencie el número del acta, el año, el numeral y la Sala correspondiente.

1.7 Matriz de responsabilidades

De acuerdo con las características del producto, podrán aplicar diferentes tipos de roles. El interesado deberá diligenciar, según corresponda, el nombre y la dirección de cada establecimiento, así como una descripción general de las actividades desarrolladas por cada uno de ellos.

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 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, Fabricación y liberación del producto terminado.
Importador	Manejo de quejas, rechazos y retiro de producto del mercado.

Nota: Las actividades descritas en la tabla corresponden únicamente a ejemplos y no limitan los roles que deban reportarse. Será responsabilidad del interesado identificar y relacionar todos los roles que apliquen al producto objeto de la solicitud, así como las actividades generales desarrolladas por cada uno de ellos.

1.8 Requisitos legales

- Certificado de existencia y representación legal: El interesado deberá allegar el Certificado de existencia y representación legal y/o autorización expresa del fabricante y/o titular del producto, 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.
- 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.*

1.9 Resumen de Características del Producto (RCP)

El interesado deberá diligenciar y adjuntar el Resumen de Características del Producto (RCP), ubicado en la hoja identificada como “RCP V-D” del 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) – Formato para presentación de solicitud de concesión de registro sanitario de medicamentos y evaluaciones farmacológicas con fines de Medicamentos Vitales No Disponibles y Donaciones, consignando la información requerida en cada uno de los campos habilitados, según corresponda.

Copia no controlada

El RCP constituye el documento técnico de referencia asociado al concepto de evaluación farmacológica, sujeto a publicación. En consecuencia, será responsabilidad del interesado presentar una propuesta de texto técnicamente sustentada y acorde con la evidencia científica disponible. Durante el proceso de evaluación, el contenido del RCP podrá ser objeto de ajustes con el fin de armonizarlo con el concepto técnico aprobado. Una vez aprobado, su contenido no podrá modificarse sin la correspondiente evaluación y aprobación por parte del INVIMA.

El RCP no tiene como finalidad proporcionar recomendaciones generales para el tratamiento de enfermedades o condiciones clínicas. Su contenido deberá limitarse a la información específica relacionada con el uso del medicamento, incluyendo sus indicaciones, condiciones de uso, advertencias y demás aspectos farmacológicos pertinentes. De igual forma, no deberán incluirse recomendaciones generales sobre procedimientos de administración, salvo aquellas que sean específicas para el medicamento objeto de la solicitud.

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.
- Vía de administración: Diligenciar la vía de administración del medicamento.
- 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.
- 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.

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.

Contraindicaciones: En esta sección se detallan las circunstancias en las que, por razones de seguridad, el medicamento no debe administrarse. Estas pueden estar relacionadas con una enfermedad o condición clínica, enfermedades concomitantes, características demográficas (como edad o sexo), predisposiciones específicas (por ejemplo, factores metabólicos, inmunológicos o genéticos) o antecedentes de hipersensibilidad al medicamento o a su clase terapéutica. La información deberá presentarse de manera clara, completa y sin ambigüedades.

Cuando existan medicamentos o clases terapéuticas cuyo uso concomitante o consecutivo esté contraindicado, esta información deberá incluirse y estar sustentada en la evidencia disponible.

El embarazo y la lactancia únicamente deberán incluirse como contraindicaciones cuando exista evidencia que sustente dicha condición. En estos casos deberá realizarse una referencia cruzada a la sección "Embarazo, fertilidad y lactancia".

Asimismo, deberán describirse las contraindicaciones relacionadas con hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los excipientes o a residuos del proceso de fabricación, cuando corresponda.

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

Copia no controlada

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 bajo determinadas condiciones o con medidas específicas de seguimiento clínico o de laboratorio, describiendo las acciones necesarias para promover su uso seguro. 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.

Copia no controlada

- 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.

Cuando el medicamento esté indicado en población pediátrica deberán describirse, cuando existan:

- advertencias y precauciones específicas;
- riesgos relacionados con el crecimiento, desarrollo neuroconductual o maduración sexual;
- necesidades de seguimiento a largo plazo;
- ausencia de información de seguridad a largo plazo;
- repercusiones relevantes sobre la vida cotidiana;
- medidas específicas para promover el uso seguro del medicamento.

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 información presentada deberá sustentarse en la totalidad de la evidencia científica disponible, incluyendo estudios clínicos, estudios no clínicos, información de farmacovigilancia y experiencia con medicamentos de la misma clase terapéutica, cuando resulte pertinente.

Cuando se disponga de nueva evidencia clínica en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, esta deberá incorporarse para actualizar las recomendaciones de uso correspondientes.

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: Resuma las conclusiones relevantes de los estudios de toxicidad para la reproducción que sustenten las recomendaciones propuestas.

Datos clínicos: Describa los eventos adversos relevantes notificados 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

Copia no controlada

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:

Cuando exista información clínica disponible, describa los posibles efectos del medicamento sobre la fertilidad masculina y femenina. En ausencia de esta información, resuma las conclusiones relevantes de los estudios no clínicos disponibles.

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, indique 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 existan recomendaciones oficiales aplicables a la indicación propuesta, estas podrán citarse para sustentar la posología recomendada.

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.

Copia no controlada

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:

Copia no controlada

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 triturarse, 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: En esta sección se deberá presentar la información sobre las interacciones clínicamente relevantes del medicamento, sustentada en sus propiedades farmacodinámicas, en estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, así como en otra evidencia científica disponible. Se deberá hacer especial énfasis en aquellas interacciones que impliquen recomendaciones específicas para el uso del medicamento.

Para cada interacción clínicamente relevante se deberá incluir, cuando la información esté disponible, lo siguiente:

- Recomendaciones para el uso concomitante, las cuales podrán consistir en:
  - Contraindicación del uso concomitante.
  - Uso concomitante no recomendado.
  - Precauciones para el uso concomitante, incluyendo, cuando corresponda, recomendaciones de monitorización clínica o de laboratorio y ajustes de dosis.
- Manifestaciones clínicas, describiendo las consecuencias clínicas de la interacción, incluyendo, cuando aplique, los efectos sobre las concentraciones plasmáticas, el área bajo la curva (AUC) de los principios activos o de sus metabolitos activos, así como sobre parámetros de laboratorio.
- Mecanismo de interacción, cuando sea conocido. Por ejemplo, las interacciones derivadas de la inhibición o inducción enzimática del citocromo P450 u otros mecanismos farmacocinéticos o farmacodinámicos.

Las interacciones que no hayan sido evaluadas mediante estudios *in vivo*, pero que puedan predecirse a partir de estudios *in vitro*, de las propiedades farmacológicas del medicamento o de otra evidencia científica, deberán describirse cuando puedan modificar el uso seguro o eficaz del medicamento.

Cuando la interrupción de un medicamento con potencial de interacción clínicamente relevante pueda prolongar sus efectos (por ejemplo, inhibidores o inductores enzimáticos), deberá indicarse la duración esperada de la interacción y, cuando corresponda, la necesidad de establecer un período de lavado antes de iniciar un tratamiento concomitante o secuencial.

También deberán describirse otras interacciones clínicamente relevantes con medicamentos a base de plantas medicinales, alimentos, bebidas alcohólicas, tabaco u otras sustancias, cuando exista evidencia que las sustente.

Cuando exista la posibilidad de una potenciación farmacodinámica o de efectos aditivos clínicamente relevantes, esta información deberá incluirse en esta sección.

Los estudios *in vivo* que demuestren ausencia de interacción únicamente deberán describirse cuando esta información resulte clínicamente relevante para la práctica médica.

Si no se han realizado estudios de interacción, esta circunstancia deberá indicarse expresamente.

Cuando existan poblaciones en las que el impacto de una interacción pueda ser mayor (por ejemplo, pacientes con insuficiencia renal o hepática, población pediátrica, adultos mayores o pacientes con características genéticas particulares), esta información deberá describirse, incluyendo las recomendaciones específicas cuando correspondan.

Copia no controlada

Cuando las interacciones dependan de polimorfismos genéticos o de otros factores farmacogenómicos conocidos, esta información deberá describirse junto con las recomendaciones para el uso del medicamento, cuando aplique.

Población pediátrica

Cuando el medicamento esté indicado para población pediátrica, deberá proporcionarse información específica para los subgrupos de edad correspondientes. Se debe tener en cuenta que la exposición al medicamento y las consecuencias clínicas de las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas pueden diferir entre adultos y niños, así como entre los distintos subgrupos de población pediátrica.
En consecuencia, cuando la información esté disponible, se deberá incluir:

- Las recomendaciones para el uso concomitante en los diferentes subgrupos de población pediátrica, incluyendo, cuando corresponda, ajustes de dosis, monitorización clínica o de laboratorio, monitorización terapéutica del medicamento u otras medidas para promover su uso seguro.
- Si los estudios de interacción se realizaron únicamente en población adulta, deberá indicarse expresamente mediante una declaración como: "Los estudios de interacción se han realizado únicamente en adultos."
- Cuando exista evidencia de que la magnitud de una interacción en población pediátrica es similar o diferente a la observada en adultos, esta información deberá describirse. Si dicha información no está disponible, esta circunstancia deberá indicarse expresamente. Lo anterior aplica tanto para interacciones farmacocinéticas como farmacodinámicas.
- Cuando existan interacciones con alimentos que impliquen recomendaciones específicas para la administración del medicamento, deberá indicarse si estas son aplicables a la población pediátrica, especialmente en recién nacidos y lactantes, teniendo en cuenta las particularidades de su alimentación.

Esta sección deberá redactarse de manera clara y concisa, priorizando aquellas interacciones que impliquen recomendaciones prácticas para el uso seguro del medicamento. Cuando exista un número importante de interacciones de distinta naturaleza, se recomienda presentarlas en formato de tabla.

Reacciones adversas: En esta sección deberán describirse las reacciones adversas para las cuales exista una probabilidad razonable de relación causal con el medicamento, sustentadas en la evidencia científica disponible, incluyendo ensayos clínicos, estudios de seguridad posteriores a la comercialización, cuando existan, y notificaciones espontáneas u otras fuentes de información de seguridad pertinentes. Para establecer dicha relación podrán considerarse, entre otros, la comparación de incidencias observadas en los ensayos clínicos, los resultados de estudios epidemiológicos y las evaluaciones de causalidad de reportes individuales. No deberán incluirse acontecimientos adversos para los cuales no exista evidencia que sustente una relación causal con el medicamento.

El contenido de esta sección deberá basarse en la totalidad de la evidencia clínica disponible aportada en la solicitud y sustentarse en la mejor evidencia científica disponible sobre las reacciones adversas observadas, así como en la información pertinente para la evaluación de su causalidad, gravedad y frecuencia.
La información deberá redactarse de forma clara, precisa y específica. No deberán incluirse afirmaciones relacionadas con la ausencia de determinadas reacciones adversas, expresiones generales de tolerabilidad, tales como "bien tolerado" o "las reacciones adversas suelen ser poco frecuentes", ni declaraciones que sugieran la ausencia de una relación causal cuando esta no haya sido suficientemente demostrada.
Para facilitar la consulta de la información, se recomienda organizar esta sección de la siguiente manera:
• Resumen del perfil de seguridad
Se presentarán las reacciones adversas de mayor relevancia clínica, considerando su gravedad, frecuencia o impacto sobre el uso seguro del medicamento.
Cuando la evidencia disponible lo permita, se recomienda indicar el momento de aparición de las reacciones adversas. Por ejemplo, podrá señalarse si determinadas reacciones se presentan al inicio del tratamiento y desaparecen con su continuación, o si se asocian a tratamientos prolongados. La frecuencia de las reacciones adversas deberá consignarse con la mayor precisión posible.
• Tabla de reacciones adversas
Se deberá presentar una tabla única o, cuando corresponda, un listado estructurado que incluya todas las reacciones adversas junto con su categoría de frecuencia.
Cuando el perfil de seguridad difiera de forma clínicamente relevante según la indicación terapéutica o la posología, podrán presentarse tablas independientes.
La tabla deberá estar precedida de un texto breve que identifique la fuente principal de la información de seguridad presentada (por ejemplo, ensayos clínicos, estudios posteriores a la comercialización o notificaciones espontáneas).
Dentro de cada clasificación por sistemas y órganos, las reacciones adversas deberán organizarse de mayor a menor frecuencia y, dentro de cada categoría de frecuencia, de mayor a menor gravedad.
Cuando la frecuencia no pueda estimarse con la información disponible, deberá emplearse la categoría "Frecuencia no conocida", acompañada de la leyenda "No puede estimarse con los datos disponibles". Se evitará el uso de expresiones como "casos aislados" o "reportes únicos".
• Descripción de reacciones adversas seleccionadas
En este apartado deberá presentarse la información necesaria para la prevención, identificación y manejo clínico de las reacciones adversas de especial relevancia.
Se describirán las reacciones adversas graves, frecuentes o aquellas que, por su importancia clínica, requieran una atención particular por parte del profesional de la salud.
Cuando la información esté disponible, se incluirán aspectos como:

- Frecuencia.
- Reversibilidad.
- Momento de aparición.
- Intensidad.

Copia no controlada

- Duración.
- Mecanismos relevantes para la comprensión clínica de la reacción adversa.
- Relación con la dosis.
- Tiempo de exposición.
- Factores de riesgo.

Cuando corresponda, podrá incluirse información relacionada con la suspensión del tratamiento, incluyendo la necesidad de una reducción gradual de la dosis o las recomendaciones para su interrupción.
Si existieran diferencias en el perfil de seguridad entre distintas formas farmacéuticas del mismo medicamento, estas deberán describirse.
En medicamentos que contengan más de un principio activo, se deberá indicar, cuando la evidencia lo permita, cuál de ellos se asocia a cada reacción adversa.
Asimismo, podrán describirse efectos de clase que, aunque no hayan sido observados directamente con el medicamento objeto de la solicitud, puedan atribuirse a su misma clase terapéutica, farmacológica o química, indicando expresamente que corresponden a efectos de clase.
Cuando corresponda, también deberán describirse las reacciones adversas atribuibles a excipientes o a residuos del proceso de fabricación.
• Población pediátrica
Cuando el medicamento esté indicado para población pediátrica, deberá incluirse un subapartado específico.
Se describirá el alcance de la información de seguridad disponible en población pediátrica, indicando la procedencia de los datos (por ejemplo, ensayos clínicos o información de farmacovigilancia), así como las limitaciones existentes, cuando corresponda.
Cuando el perfil de seguridad sea comparable al observado en adultos, podrá indicarse mediante una declaración como:
"La frecuencia, naturaleza y gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica son similares a las observadas en adultos."
Cuando existan diferencias clínicamente relevantes entre adultos y los distintos subgrupos pediátricos, estas deberán describirse indicando su naturaleza, frecuencia, gravedad o reversibilidad.
Cuando se requiera una vigilancia específica en población pediátrica, deberá hacerse referencia a la sección Advertencias y precauciones.
Si procede, podrá incorporarse un resumen específico del perfil de seguridad pediátrico o tablas independientes por grupo etario.
Cuando sea pertinente, también deberán describirse los síntomas relacionados con el síndrome de abstinencia neonatal.
• Otras poblaciones especiales
Cuando existan diferencias clínicamente relevantes en el perfil de seguridad entre la población general y poblaciones especiales, estas deberán describirse.
Se incluirá, cuando corresponda, información específica para personas de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal o hepática, pacientes con comorbilidades relevantes o aquellos con características genéticas particulares que puedan modificar el perfil de seguridad del medicamento.
Asimismo, cuando exista evidencia de que determinadas variaciones genéticas influyen en la aparición, frecuencia o gravedad de las reacciones adversas, esta información deberá describirse y sustentarse con la evidencia científica disponible.

Copia no controlada

En las siguientes secciones, el interesado deberá diligenciar el texto final propuesto para el Resumen de Características del Producto (RCP):
Sobredosis
Describa los signos, síntomas y manifestaciones clínicas asociados a la administración de dosis superiores a las recomendadas, incluyendo, cuando exista información disponible, los casos de sobredosis accidental, errores de administración o sobredosis intencional, así como las posibles consecuencias clínicas según el grado de exposición.
Manejo
Describa las medidas recomendadas para el manejo de la sobredosis, sustentadas en la evidencia científica disponible. Cuando corresponda, incluya información sobre:

- Monitorización clínica y/o de laboratorio.
- Medidas de soporte.
- Uso de antagonistas, agonistas o antídotos específicos, cuando existan.
- Procedimientos para favorecer la eliminación del principio activo (por ejemplo, hemodiálisis, hemoperfusión o diálisis peritoneal), cuando sean clínicamente relevantes.
- Consideraciones relacionadas con factores genéticos, cuando estas modifiquen el manejo de la sobredosis.

No deberán incluirse esquemas posológicos de otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la sobredosis.
Poblaciones especiales
Cuando corresponda, describa las recomendaciones específicas para el manejo de la sobredosis en poblaciones especiales, tales como personas de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal o hepática o pacientes con otras condiciones clínicas que puedan modificar el manejo o el pronóstico.
Población pediátrica
Cuando el medicamento esté indicado para población pediátrica, incluya un subapartado específico con la información disponible sobre la presentación clínica y el manejo de la sobredosis en los diferentes grupos de edad, así como las precauciones particulares que deban considerarse.

C. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacodinámicas
Cuando el mecanismo de acción sea conocido, preséntelo junto con los principales efectos farmacodinámicos relacionados con la indicación terapéutica propuesta.
Presente un resumen de los principales resultados de los estudios clínicos que sustentan la eficacia y la seguridad del medicamento, incluyendo, cuando sea posible, medidas absolutas del efecto observado. Asimismo, describa las principales características de la población estudiada.
Cuando se presenten análisis de subgrupos o análisis realizados posteriormente a la finalización del estudio (post hoc), estos deberán identificarse claramente como análisis exploratorios y no deberán presentarse como evidencia confirmatoria de eficacia o seguridad.
Cuando exista información farmacogenómica relevante para el uso del medicamento, esta deberá describirse.
Población pediátrica
Cuando el medicamento esté indicado para población pediátrica, presente la información farmacodinámica y de eficacia disponible para los diferentes grupos de edad. Cuando corresponda, incluya los resultados de los estudios clínicos relevantes, indicando el objetivo del estudio, la duración del tratamiento, la dosis evaluada, las características de la población y los principales resultados de eficacia y seguridad.

Propiedades farmacocinéticas
Presente el perfil farmacocinético del o de los principios activos correspondiente a la presentación objeto de la solicitud, incluyendo, cuando la información esté disponible, los principales parámetros farmacocinéticos, tales como biodisponibilidad, volumen de distribución, depuración, vida media y otros parámetros relevantes, indicando sus valores medios y la variabilidad observada.
Cuando corresponda, indique si el medicamento corresponde a un profármaco, la existencia de metabolitos activos, la presencia de quiralidad con relevancia clínica y la población en la cual se obtuvieron los datos farmacocinéticos.
Presente la información correspondiente a los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación del medicamento.
Asimismo, describa las variaciones farmacocinéticas clínicamente relevantes asociadas con la edad, el peso corporal, el sexo, el hábito de fumar, factores farmacogenómicos, insuficiencia renal, insuficiencia hepática u otras condiciones que puedan modificar el comportamiento farmacocinético del medicamento.
Cuando exista evidencia disponible, resuma la relación entre la dosis administrada, las concentraciones plasmáticas y la respuesta farmacológica, indicando la población en la cual fue evaluada.

Información de seguridad preclínica

Presente, de forma resumida, los hallazgos relevantes de los estudios no clínicos que contribuyan a caracterizar el perfil de seguridad del medicamento y que no hayan sido descritos en otras secciones del RCP.
Cuando los resultados de los estudios no clínicos no aporten información adicional de relevancia clínica para el uso seguro del medicamento, no será necesario repetir dicha información.
Se recomienda presentar la información mediante conclusiones claras y concisas. Por ejemplo:

- Los datos no clínicos no evidencian riesgos especiales para los seres humanos con base en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.
- Los efectos observados en estudios en animales únicamente se presentaron con niveles de exposición considerablemente superiores a los alcanzados en humanos; por lo tanto, su relevancia clínica se considera limitada.
- Cuando se hayan identificado reacciones adversas en estudios en animales con niveles de exposición comparables a los utilizados en humanos y estas puedan tener relevancia clínica, estas deberán describirse.

Población pediátrica

Cuando existan estudios realizados en animales juveniles o estudios de toxicidad peri- o posnatal, presente los hallazgos relevantes y su posible impacto clínico en la población pediátrica.

Cuando corresponda, incluya un resumen de las conclusiones relacionadas con la evaluación del riesgo ambiental.

D. DATOS FARMACEUTICOS

En esta sección deberá diligenciarse la información farmacéutica correspondiente al medicamento objeto de la solicitud, de acuerdo con los campos establecidos en el formato.

- 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”

Copia no controlada

Copia no controlada

E. ROLES

La información de esta sección corresponde a la registrada en la matriz de responsabilidades de la hoja “Formato V-D” del ACOM-FOR185. El interesado deberá verificar que dicha información sea consistente con la documentación presentada en la solicitud.

1.10 Tipo/clasificación de producto

De acuerdo con las características del medicamento objeto de la solicitud, seleccione la clasificación que corresponda entre las opciones disponibles en el “Formato V-D” del ACOM-FOR185:

- Biológico: medicamentos obtenidos a partir de fuentes biológicas o naturales, tales como antivenenos, derivados de animales, enzimas, hemoderivados, heparinas y relacionados, sueros, toxinas y vacunas (por ejemplo, vacuna contra la influenza).
- Biotecnológico: medicamentos obtenidos mediante procesos biotecnológicos, tales como tecnología de ADN recombinante, hibridomas u otras tecnologías equivalentes. Incluye, entre otros, eritropoyetinas y sus análogos, gonadotropinas y sus análogos, insulinas y sus análogos, interferones, somatropinas y vacunas obtenidas mediante procesos biotecnológicos (por ejemplo, vacunas de ARNm contra COVID-19).
- Biológico/Radiofármaco.
- Biotecnológico/Radiofármaco.
- Medicamento de síntesis química.
- Gas medicinal.
- Radiofármaco.

1.10.1 Subclasificación del producto

Este numeral aplica únicamente para medicamentos biológicos y biotecnológicos.

El interesado deberá seleccionar, en el listado disponible en la hoja “Formato V-D” del 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), la subclasificación que corresponda al medicamento objeto de la solicitud.

1.11 Otra información administrativa

El interesado podrá adjuntar la documentación que considere pertinente para complementar la solicitud, relacionada con actuaciones previas o comunicaciones sostenidas con el INVIMA respecto del medicamento objeto del trámite, tales como actas de reunión, conceptos, comunicaciones oficiales o correos electrónicos, cuando resulten relevantes para la evaluación farmacológica.

MÓDULO 2 – RESUMENES DE SEGURIDAD Y EFICACIA

El Módulo 2 reúne los resúmenes de la información no clínica y clínica que sustentan la seguridad y la eficacia del medicamento objeto de la solicitud.

Su finalidad es presentar de forma integrada, estructurada y crítica la evidencia científica disponible, permitiendo comprender el balance beneficio-riesgo del medicamento para la indicación objeto de la solicitud, sin necesidad de consultar inicialmente los informes completos incluidos en los Módulos 4 y 5 del Documento Técnico Común (CTD).

Los documentos incluidos en este módulo deberán corresponder fielmente a la información presentada en los estudios no clínicos y clínicos, resaltando los principales hallazgos, las fortalezas y limitaciones de la evidencia y la forma en que esta sustenta el uso propuesto del medicamento.

Documentos que conforman el Módulo 2

Documento	Objetivo

2.2 Introducción	Presentar una visión general del medicamento, la indicación objeto de la solicitud y la estrategia utilizada para sustentar la evaluación farmacológica.
2.4 Resumen global preclínico (Nonclinical Overview)	Presentar una evaluación crítica e integrada de la evidencia no clínica disponible, incluyendo los principales hallazgos farmacológicos, farmacocinéticos y toxicológicos.
2.5 Resumen global clínico (Clinical Overview)	Presentar una evaluación crítica e integrada de la evidencia clínica disponible, sustentando el balance beneficio-riesgo del medicamento para la indicación objeto de la solicitud.
2.6 Resumen preclínico escrito y tabulado (Nonclinical Written and Tabulated Summaries)	Presentar de forma estructurada y organizada la información proveniente de los estudios no clínicos incluidos en el Módulo 4.
2.7 Resumen clínico (Clinical Summary)	Presentar de forma estructurada y objetiva la información proveniente de los estudios clínicos incluidos en el Módulo 5.

b) 2.4 Resumen global preclínico y 2.6 Resumen preclínico escrito y tabulado
Estos documentos tienen por objeto resumir e integrar la información no clínica disponible que sustenta el perfil de seguridad del medicamento y complementa la evaluación farmacológica.

El Resumen global preclínico deberá presentar una evaluación crítica de la evidencia no clínica disponible, incluyendo los principales hallazgos relacionados con farmacología, farmacocinética y toxicología, resaltando su contribución a la caracterización del perfil de seguridad y su relevancia para el uso clínico del medicamento.

El Resumen preclínico escrito y tabulado deberá organizar de forma estructurada la información proveniente de los estudios no clínicos, facilitando la revisión y permitiendo verificar la consistencia con los informes completos presentados en el Módulo 4.

La información deberá organizarse de acuerdo con la siguiente estructura:
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 ampliar la información sobre la estructura, contenido y nivel de detalle esperado para estas secciones, podrá consultarse 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

Estos documentos tienen por objeto integrar y resumir la evidencia clínica que sustenta la eficacia y seguridad del medicamento para la indicación objeto de la solicitud y permite establecer su balance beneficio-riesgo.

El Resumen global clínico deberá presentar una evaluación crítica e integrada de la evidencia clínica disponible, analizando los principales hallazgos de eficacia y seguridad, las fortalezas y limitaciones de la evidencia y el balance beneficio-riesgo del medicamento para la indicación propuesta.

El Resumen clínico deberá presentar de forma estructurada la información proveniente de los estudios clínicos y demás fuentes de evidencia clínica pertinentes, facilitando la revisión y permitiendo verificar la consistencia con los informes completos incluidos en el Módulo 5.

La información deberá organizarse de acuerdo con la siguiente estructura:
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

Copia no controlada

2.7.6 Sinopsis de estudios individuales

Para ampliar la información sobre la estructura, contenido y nivel de detalle esperado para estas secciones, podrá consultarse la guía **ICH M4E(R2)** (https://database.ich.org/sites/default/files/M4E_R2__Guideline.pdf).

Notas

Nota 1. 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 sustituyen los informes completos de los estudios. Estos últimos deberán presentarse en los Módulos 4 y 5 del CTD, según corresponda.

Nota 2. De acuerdo con la estructura del CTD, los Resúmenes globales y los Resúmenes escritos y/o tabulados son documentos complementarios. En consecuencia, 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.

Para la presente evaluación farmacológica, el contenido del Módulo 2 deberá enfocarse en la evidencia científica pertinente para sustentar la seguridad y la eficacia del medicamento en la indicación objeto de la solicitud. No será necesario incorporar información no relacionada con dicha indicación o con el alcance del trámite, aun cuando haga parte del desarrollo completo del medicamento.

Nota 3. Aunque la estructura del CTD no establece un límite obligatorio para la extensión de los documentos del Módulo 2, se recomienda que los resúmenes sean claros, concisos y proporcionados a la complejidad del medicamento y a la evidencia presentada. Como orientación general, la extensión conjunta de los resúmenes preclínicos y clínicos no debería exceder aproximadamente las 80 páginas.

MÓDULO 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

Copia no controlada

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 incluyen la información relacionada con los métodos analíticos y su validación, así como la evaluación de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME), las interacciones farmacocinéticas y otros estudios complementarios, cuando correspondan.
Los estudios de toxicología abarcan, entre otros, la evaluación de la toxicidad a dosis única y repetidas, la genotoxicidad, la carcinogenicidad, la toxicidad para la reproducción y el desarrollo, la tolerancia local y otros estudios toxicológicos pertinentes.
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, la evidencia científica 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 la hoja “Formato V-D” del ACOM-FOR185 y presentar la correspondiente justificación técnica y científica.
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 del tipo de medicamento, su mecanismo de acción, la población objetivo 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.
ICH S13	Evaluación no clínica de oligonucleótidos terapéuticos.

Copia no controlada

MÓDULO 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)
5.3.1.2 Reportes de estudios de biodisponibilidad comparativa (BD) y bioequivalencia (BE)
5.3.1.3 Reportes de estudios de correlación in vitro–in vivo
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

Copia no controlada

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, 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.
Cuando por la naturaleza de la solicitud y del producto sea necesario sustentar biodisponibilidad o bioequivalencia, y exista información disponible o exigible conforme a la normativa aplicable, el interesado deberá dar cumplimiento a lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 y sus modificaciones. La presentación y organización de estos estudios dentro del CTD deberá realizarse conforme a lo establecido en el ACOM-INS120-INSTRUCTIVO PARA EL DILIGENCIAMIENTO DEL FORMATO DE PRESENTACION DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) (ACOM-INS120)
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.
Cuando, por las características del medicamento, el estado de desarrollo, la evidencia científica 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 la hoja “Formato V-D” del ACOM-FOR185 y presentar la correspondiente justificación técnica y científica.
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 podrá 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:

Copia no controlada

- **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.

Copia no controlada

4. **BIBLIOGRAFIA**

1. República de Colombia. Ministerio de Salud. 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.*
2. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. 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.*
3. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. 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.*
4. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1124 de 2016. *Por la cual se establecen los medicamentos que deben presentar estudios de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE) para efectos del registro sanitario.*
5. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 3690 de 2016. *Por la cual se expide la Guía de Estabilidad de Medicamentos Biológicos.*
6. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 386 de 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.*
7. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 3311 de 2018. *Por la cual se define el estándar de datos de medicamentos de uso humano en Colombia y se dictan otras disposiciones.*
8. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2950 de 2019. *Por la cual se expide la Guía para la Evaluación de Comparabilidad de Medicamentos Biológicos y se dictan otras disposiciones.*
9. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 2106 de 2019. *Por el cual se dictan normas para simplificar, suprimir y reformar trámites, procesos y procedimientos innecesarios existentes en la administración pública.*
10. República de Colombia. 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.*
11. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 335 de 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).*
12. European Commission. A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC). Revision 2. September 2009.
13. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). M4: Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use.
14. International Council for Harmonisation (ICH). M4Q(R1): The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Quality.
15. International Council for Harmonisation (ICH). M4S(R2): The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Safety.
16. International Council for Harmonisation (ICH). M4E(R2): The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Efficacy (Enhancing Benefit-Risk Information).
17. International Council for Harmonisation (ICH). E3: Structure and Content of Clinical Study Reports.

18. International Council for Harmonisation (ICH). E6(R3): Guideline for Good Clinical Practice.
19. International Council for Harmonisation (ICH). E8(R1): General Considerations for Clinical Studies.
20. International Council for Harmonisation (ICH). E9: Statistical Principles for Clinical Trials.
21. International Council for Harmonisation (ICH). E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials.
22. International Council for Harmonisation (ICH). S2: Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use.
23. International Council for Harmonisation (ICH). S3: Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies.
24. International Council for Harmonisation (ICH). S4: Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals (Rodent and Non-Rodent Toxicity Testing).
25. International Council for Harmonisation (ICH). S5(R3): Detection of Toxicity to Reproduction for Human Pharmaceuticals.
26. International Council for Harmonisation (ICH). S6(R1): Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals.
27. International Council for Harmonisation (ICH). S7A: Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals.
28. International Council for Harmonisation (ICH). S8: Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals.
29. International Council for Harmonisation (ICH). S9: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals.
30. International Council for Harmonisation (ICH). S10: Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals.
31. International Council for Harmonisation (ICH). S11: Nonclinical Safety Testing in Support of Development of Paediatric Medicines.
32. International Council for Harmonisation (ICH). S12: Nonclinical Biodistribution Considerations for Gene Therapy Products.
33. International Council for Harmonisation (ICH). S13: Nonclinical Safety Assessment of Oligonucleotide Therapeutics.
34. International Council for Harmonisation (ICH). Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products.
35. International Council for Harmonisation (ICH). Q1B: Photostability Testing of New Drug Substances and Products.
36. International Council for Harmonisation (ICH). Q1D: Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products.
37. International Council for Harmonisation (ICH). Q1E: Evaluation for Stability Data.
38. International Council for Harmonisation (ICH). Q5A(R2): Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.
39. International Council for Harmonisation (ICH). Q5B: Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products.
40. International Council for Harmonisation (ICH). Q5C: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products.
41. International Council for Harmonisation (ICH). Q5D: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products.
42. International Council for Harmonisation (ICH). Q5E: Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process.
43. International Council for Harmonisation (ICH). Q6A: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances.
44. International Council for Harmonisation (ICH). Q6B: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products.

Copia no controlada

ANEXO 1. LISTADO DE DOCUMENTOS A PRESENTAR

Evaluación farmacológica con fines de Medicamentos Vitales No Disponibles y Donaciones

Tipos de producto

Abreviatura	Tipo de producto
SQ	Medicamentos de síntesis química
B	Medicamentos biológicos
BT	Medicamentos biotecnológicos
V	Vacunas
RF	Radiofármacos

Convenciones

Convención	Descripción
✓	Requisito obligatorio.
COND.	Requisito cuya presentación dependerá de las características del medicamento, la evidencia científica disponible y el tipo de solicitud. Cuando exista información pertinente para el producto objeto de evaluación, esta deberá presentarse en el expediente. Si el documento

no aplica o no se encuentra disponible, deberá presentarse la correspondiente 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.

× No aplica presentar el requisito.

Nota: La aplicabilidad de los documentos incluidos en el presente anexo se establece de acuerdo con la naturaleza del medicamento objeto de evaluación farmacológica.

Los documentos identificados con COND. deberán presentarse cuando resulten pertinentes para el medicamento, la evidencia científica disponible y el alcance de la solicitud. Cuando alguno de estos documentos no resulte aplicable, el interesado deberá justificar técnicamente su ausencia.

Los documentos identificados como **NA** corresponden a apartados cuya presentación no resulta técnicamente aplicable para el tipo de producto indicado.

La naturaleza y el nivel de detalle de la evidencia presentada dependerán de la disponibilidad de la información, del tipo de medicamento, de la indicación solicitada y del contexto del trámite.

Requisito CTD		SQ	B	BT	V	RF
MÓDULO 1. INFORMACIÓN GENERAL Y ADMINISTRATIVA						
M1	1.1 Tabla de contenido	✓	✓	✓	✓	✓
M1	1.2 Datos del responsable del trámite	XF	XF	XF	XF	XF
M1	1.2.1 Poder para gestionar el trámite	OP	OP	OP	OP	OP
M1	1.3 Información del pago de la tasa asociada al tramite	XF	XF	XF	XF	XF
M1	1.3.1 Soporte del pago de la tasa asociada al tramite	S	S	S	S	S
M1	1.3.2 Autorización para el uso de la tasa por un tercero	S	S	S	S	S
M1	1.4 Datos del titular	XF	XF	XF	XF	XF
M1	1.5 Tipo de trámite	XF	XF	XF	XF	XF
M1	1.5.1 Medicamentos Vitales No Disponibles	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
M1	1.5.2 Donaciones	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
M1	1.6 Etapa del trámite	XF	XF	XF	XF	XF
M1	1.7 Matriz de responsabilidades	XF	XF	XF	XF	XF
M1	1.8 Requisitos legales	✓	✓	✓	✓	✓
M1	1.9 Resumen de Características del Producto (RCP)	XF	XF	XF	XF	XF
M1	1.10 Clasificación del producto	XF	XF	XF	XF	XF
M1	1.10.1 Subclasificación del producto	×	XF	XF	×	×
M1	1.11 Otra información administrativa	OP	OP	OP	OP	OP
MÓDULO 2. RESÚMENES DE SEGURIDAD Y EFICACIA						
M2	2.2 Introducción	✓	✓	✓	✓	✓
M2	2.3 Resumen de calidad	×	×	×	×	×
M2	2.4 Resumen global preclínico	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
M2	2.5 Resumen global clínico	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.

Copia no controlada

Requisito CTD		SQ	B	BT	V	RF
M2	2.6 Resumen preclínico escrito y tabulado	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
M2	2.7 Resumen clínico	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
MÓDULO 3. CALIDAD (NO APLICA)						
MÓDULO 4. INFORMES DE LOS ESTUDIOS NO CLÍNICOS / PRECLÍNICOS						
M4	4.1 Tabla de contenido	✓	✓	✓	✓	✓
M4	4.2 Reportes de estudios	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
M4	4.2.1 Farmacología	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
M4	4.2.1.1 Farmacodinamia primaria	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
M4	4.2.1.2 Farmacodinamia secundaria	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
M4	4.2.1.3 Seguridad farmacológica	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
M4	4.2.1.4 Interacciones farmacodinámicas	COND.	COND.	COND.	COND.	×
M4	4.2.2 Farmacocinética	COND.	COND.	COND.	×	COND.
M4	4.2.2.1 Métodos analíticos y reportes de validación	COND.	COND.	COND.	×	COND.
M4	4.2.2.2 Absorción	COND.	COND.	COND.	×	×
M4	4.2.2.3 Distribución	COND.	COND.	COND.	×	COND.
M4	4.2.2.4 Metabolismo	COND.	COND.	COND.	×	COND.
M4	4.2.2.5 Excreción	COND.	COND.	COND.	×	COND.
M4	4.2.2.6 Interacciones farmacocinéticas con fármacos	COND.	COND.	COND.	×	×
M4	4.2.2.7 Otros estudios farmacocinéticos	COND.	COND.	COND.	×	COND.
M4	4.2.3 Toxicología	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
M4	4.2.3.1 Toxicidad a una sola dosis	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
M4	4.2.3.2 Toxicidad a dosis repetidas	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
M4	4.2.3.3 Genotoxicidad	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
M4	4.2.3.4 Carcinogenicidad	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
M4	4.2.3.5 Toxicidad reproductiva y del desarrollo	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
M4	4.2.3.6 Tolerancia local	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
M4	4.2.3.7 Otros estudios de toxicidad	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
M4	4.3 Literatura de referencia	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
MÓDULO 5. INFORMES DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS						
M5	5.1 Tabla de contenido	✓	✓	✓	✓	✓
M5	5.2 Listado tabular de todos los estudios clínicos	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
M5	5.3 Reporte de estudios clínicos	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
M5	5.3.1 Reportes de estudios biofarmacéuticos	COND.	COND.	COND.	×	×
M5	5.3.1.1 Reportes de estudios de biodisponibilidad (BD)	COND.	COND.	COND.	×	×
M5	5.3.1.2 Reportes de estudios de biodisponibilidad comparativa (BD) y bioequivalencia (BE)	COND.	×	×	×	×

Copia no controlada

Requisito CTD		SQ	B	BT	V	RF
M5	5.3.1.3 Reportes de estudios de correlación in vitro–in vivo	COND.	×	×	×	×
M5	5.3.1.4 Reportes de métodos bioanalíticos y analíticos para estudios en humanos	COND.	COND.	COND.	×	COND.
M5	5.3.2 Reportes de estudios pertinentes para farmacocinética usando biomateriales humanos	COND.	COND.	COND.	×	COND.
M5	5.3.2.1 Estudios de unión a proteínas plasmáticas	COND.	OP	OP	×	COND.
M5	5.3.2.2 Estudios de metabolismo hepático e interacción farmacológica	COND.	OP	OP	×	COND.
M5	5.3.2.3 Otros estudios con biomateriales humanos	COND.	OP	OP	×	COND.
M5	5.3.3 Reportes de estudios de farmacocinética (PK) en humanos	COND.	COND.	COND.	×	COND.
M5	5.3.3.1 Tolerabilidad inicial y PK en sujetos sanos	COND.	COND.	COND.	×	×
M5	5.3.3.2 Tolerabilidad inicial y PK en pacientes	COND.	COND.	COND.	×	COND.
M5	5.3.3.3 Estudios de factores intrínsecos en PK	COND.	COND.	COND.	×	COND.
M5	5.3.3.4 Estudios de factores extrínsecos en PK	COND.	COND.	COND.	×	COND.
M5	5.3.3.5 Estudios de PK poblacional	COND.	COND.	COND.	×	COND.
M5	5.3.4 Reportes de estudios de farmacodinamia (PD) en humanos	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
M5	5.3.4.1 Estudios PK/PD y PD en sujetos sanos	COND.	COND.	COND.	×	×
M5	5.3.4.2 Estudios PK/PD y PD en pacientes	COND.	COND.	COND.	×	COND.
M5	5.3.5 Reportes de estudios de eficacia y seguridad	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
M5	5.3.5.1 Estudios clínicos controlados relacionados con la indicación terapéutica solicitada	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
M5	5.3.5.2 Estudios clínicos no controlados	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
M5	5.3.5.3 Análisis de datos para más de un estudio	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
M5	5.3.5.4 Otros reportes de estudios	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
M5	5.3.6 Reporte de experiencia postcomercialización	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.
M5	5.4 Literatura de referencia	COND.	COND.	COND.	COND.	COND.

Copia no controlada

La aplicabilidad de cada documento deberá determinarse de conformidad con las instrucciones y criterios establecidos en el presente instructivo.

ADJUNTOS INTERNOS

ACOM-INS120-INSTRUCTIVO PARA EL DILIGENCIAMIENTO DEL FORMATO DE PRESENTACION DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) (ACOM-INS120)
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)

ACOM-INS138-INSTRUCTIVO PARA LA SOLICITUD DE EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS CON FINES DE MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES Y DONACIONES

Código	ACOM-INS138
Versión	1
Tipo	Instructivo_
Implementación	23/08/2026
Alcance	
Nivel de confidencialidad	

ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
Lina Marcela Sanabria Becerra **Contratista** **Fecha de elaboración:** 14/08/2026	Gloria Cecilia Peñuela Sanchez **Profesional Universitario Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos** Kelly Jhojana Herrera Quintero **Profesional Especializado Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos** Mary Jazmin Luengas Moreno **Técnico Administrativo Grupo de Gestión y Mejoramiento Organizacional** **Fecha de revisión:** 18/08/2026	Andrey Forero Espinosa **Director de Medicamentos y Productos Biológicos** **Fecha de aprobación:** 23/08/2026

Este documento ha sido visto 10 veces

Copia no controlada