

**MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL****RESOLUCIÓN NÚMERO DE 2020****()**

Por la cual se expide la guía para la elaboración de planes de gestión de riesgo de medicamentos

EL MINISTRO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

En ejercicio de sus facultades legales, en especial, las conferidas en el artículo 2, numeral 30 del Decreto Ley 4107 de 2011, y en desarrollo de los Decretos 677 de 1995 y 1782 de 2014, y

CONSIDERANDO

Que el artículo 78 de la Constitución Política de Colombia, dispone que la ley regulará el control de calidad de bienes y servicios ofrecidos y prestados a la comunidad, así como la información que debe suministrarse al público en su comercialización.

Que según lo establecido en el artículo 564 de la Ley 9ª de 1979, es deber del Estado dictar las disposiciones necesarias para asegurar una adecuada situación de higiene y seguridad en todas las actividades, así como vigilar su cumplimiento a través de las autoridades de salud; actividades dentro de las cuales se encuentra la fabricación, importación y comercialización de productos de uso humano como los medicamentos, en las que se debe regular entre otros aspectos el de calidad, seguridad y eficacia, con el propósito de encaminar esfuerzos hacia la protección de la salud pública.

Que el inciso segundo del artículo 245 de la Ley 100 de 1993, determinó que le corresponde al Gobierno Nacional reglamentar el régimen de registro sanitario de los productos cuya inspección, control y vigilancia le compete al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA.

Que el Ministerio de Salud y Protección Social, en ejercicio de lo dispuesto por el Decreto Ley 4107 de 2011 en su artículo 2 numeral 30 tiene dentro de sus funciones "*preparar las normas, regulaciones y reglamentos en salud y promoción social en salud, aseguramiento en salud y riesgos profesionales, en el marco de sus competencias*".

Que el artículo 27 del Decreto 677 de 1995 establece que la evaluación farmacológica de los medicamentos "*comprende el procedimiento mediante el cual la autoridad sanitaria se forma un juicio sobre la utilidad, conveniencia y seguridad de un medicamento*", señalando que su estudio se adelantará teniendo en cuenta ciertas características del producto, dentro de las que se encuentran la seguridad del producto.

Que, en igual sentido, el artículo 28 *ibídem* establece que "*... El interesado deberá presentar al Invima la solicitud correspondiente, acompañada de los documentos que permitan evaluar las variables enumeradas en el artículo anterior.*", entre esas variables, demostrar como características del producto, la seguridad del mismo.

Que esa normativa sanitaria se encamina a impedir que se generen peligros, daños o riesgos en la salud y vida de la población, e involucra un amplio despliegue de mecanismos y acciones encaminadas a promover, proteger y preservar el bienestar en la comunidad.

Que, en este sentido, la Política Farmacéutica Nacional - CONPES 155 de 212, dispuso en sus estrategias cinco (5) y diez (10), la implementación de medidas y mejoras frente a los mecanismos de vigilancia y control de los productos farmacéuticos, incorporando el enfoque de gestión de riesgos, y la promoción del uso adecuado y racional de medicamentos.

Que, en consonancia con esas estrategias, la guía de planes de gestión de riesgo define como será la vigilancia y manejo correcto de los riesgos de un medicamento en su etapa de

Continuación de la Resolución "Por la cual se expide la guía para la elaboración de planes de gestión de riesgo de medicamentos"

posventa, teniendo como finalidad que los mismos sean minimizados al máximo durante ese periodo, constituyéndose en una herramienta necesaria para la valoración de la seguridad de los medicamentos.

Que, en igual sentido, el 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", en su artículo 4º establece que la evaluación farmacológica de los medicamentos biológicos "Es el procedimiento mediante el cual la autoridad sanitaria se forma un juicio sobre la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento."

Que conforme lo señala el artículo 6º del Decreto *ibídem*, como requisito común a las tres vías de presentación de solicitud de registro sanitario de medicamentos biológicos, entre otros, se encuentra la presentación de los planes de gestión de riesgo.

Que el Decreto 1782 de 2014, dispuso en su artículo 22 que el Ministerio de Salud y Protección Social expedirá, entre otras guías, la guía de elaboración de planes de gestión de riesgo, tomando en consideración estándares internacionales.

Que los planes de gestión de riesgo, constituyen una herramienta para anticiparse al riesgo en el uso de medicamentos para seres humanos, relacionándose así directamente con la seguridad asociada al medicamento, se hace necesario contar con la presentación de los planes en mención en el escenario de la evaluación farmacológica y/o registro sanitario.

Que todos los medicamentos deben demostrar los atributos de calidad, seguridad y eficacia a través de la información exigida en las evaluaciones farmacológica y farmacéutica previa a la obtención del registro sanitario y deben mantener estos atributos durante todo el ciclo de vida del producto. En este sentido, el plan de gestión del riesgo permite la optimización del perfil de efectividad y seguridad de los tratamientos empleados en la práctica clínica habitual, considerando la información derivada de todas las fases de desarrollo del medicamento y la evidencia global.

Que el Decreto 2078 de 2012 mediante el cual se establece la estructura del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA y se determinan las funciones de sus dependencias, establece en su artículo 4 numeral 1 que es función del Instituto "Ejercer las funciones de inspección, vigilancia y control a los establecimientos productores y comercializadores de los productos a que hace referencia el artículo 245 de la Ley 100 de 1993 y en las demás normas que lo modifiquen o adicionen, sin perjuicio de las que en estas materias deban adelantar las entidades territoriales, durante las actividades asociadas con su producción, importación, exportación y disposición para consumo".

Que el modelo de Inspección, vigilancia y control previsto en la Resolución 1229 de 2013 expedida por este Ministerio, tiene entre otros fines: "Artículo 5º...2. Garantizar la máxima seguridad de los bienes y servicios de uso y consumo humano, (...) 4. Incorporar el enfoque de gestión integral del riesgo en todas las cadenas productivas que puedan afectar la salud de individuos y de la comunidad en general. 5. Orientar las acciones para el mejoramiento de la calidad de los bienes y servicios de uso y consumo humano..."

Que según lo señala el artículo 9º *ibídem*, el modelo de inspección, vigilancia y control, prevé entre sus enfoques, el de riesgo, definiéndolo como "la disciplina con la cual se estimarán los riesgos sanitarios, se tomarán las medidas adecuadas para su control y se comunicará a las partes interesadas toda la información relevante para la toma de decisiones. Las autoridades sanitarias responsables incorporarán los conceptos, métodos y procedimientos del análisis de riesgo, tanto para la gestión del conocimiento sobre riesgos de las cadenas productivas, como para la gestión del modelo, incluyendo la elaboración de normas, planes y programas de inspección, vigilancia y control".

Que en cumplimiento de lo anterior y en observancia a los estándares internacionales existentes, se expide la Guía de elaboración de planes de gestión de riesgo, empleando como documento técnico de referencia EMA/838713/2011 Rev 2* "Guideline on good

Continuación de la Resolución "Por la cual se expide la guía para la elaboración de planes de gestión de riesgo de medicamentos"

pharmacovigilance practices –GVP Module V – Risk management systems (Rev 2)" del 28 de marzo de 2017, como elemento esencial para la evaluación de la característica de seguridad de los medicamentos de síntesis química y de origen biológico, que conforme lo señala el marco normativo enunciado constituye un requisito para la aprobación de la evaluación farmacológica de los medicamentos de síntesis química y de origen biológico, así como mecanismo para el control de éstos en su etapa de comercialización.

Que este Ministerio mediante oficio número XXX del XX de XX de 20XX, solicitó concepto previo al Ministerio de Comercio, Industria y Turismo, en cumplimiento a lo dispuesto en el artículo 2.2.1.7.5.6. del Decreto 1074 de 2015, Único Reglamentario del Sector Comercio, Industria y Turismo, ante lo cual la Dirección de Regulación de dicho Ministerio, a través de la comunicación XXX, radicado en esta entidad con el número XXX del XX de XX del presente año, manifestó que XXXX".

En mérito de lo expuesto,

RESUELVE:

Artículo 1. Objeto. La presente resolución tiene por objeto expedir la "guía para la elaboración de Planes de Gestión de Riesgo –PGR de los medicamentos", contenida en el Anexo Técnico que hace parte integral de la presente resolución.

Artículo 2. Ámbito de Aplicación. Las disposiciones y requisitos señalados en la presente resolución, deberán cumplirse por parte de:

- 2.1. Los solicitantes de registros sanitarios de medicamentos de síntesis química con nuevos ingredientes farmacéuticos activos y medicamentos biológicos, que pretendan comercializarse en el territorio nacional.
- 2.2. Los titulares de registro sanitario de medicamentos de síntesis química y medicamentos biológicos, que soliciten renovación del registro sanitario.
- 2.3. Los titulares de registro sanitario de medicamentos de síntesis química y medicamentos biológicos, cuando se presenten modificaciones relevantes en el plan de gestión de riesgos del producto.
- 2.4. Los titulares de registro sanitario de medicamentos de síntesis química y medicamentos biológicos, para los cuales exista evidencia de riesgos significativos para la seguridad a nivel nacional o internacional que afecte el balance beneficio-riesgo.
- 2.5. La autoridad sanitaria del orden nacional, Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA.

Artículo 3. Definiciones. Para la aplicación de la presente resolución, se adoptan las siguientes definiciones:

- 3.1. **Estudio de seguridad posterior a la autorización.** Es un estudio que se lleva a cabo después de que un medicamento ha sido autorizado con el fin de obtener más información sobre la seguridad de un medicamento, o para medir la efectividad de las medidas de minimización.
- 3.2. **Información faltante:** Información sobre la seguridad de un medicamento que no está disponible en el momento de la presentación de Plan de Gestión de Riesgos - PGR concreto, representando una limitación de los datos de seguridad, con respecto a la predicción de seguridad del producto en el mercado, que podría ser clínicamente significativo. Los ejemplos de la información faltante incluyen las poblaciones no estudiadas (por ejemplo, mujeres embarazadas o pacientes con insuficiencia renal grave) o donde hay una alta probabilidad de otros usos no incluidos en la solicitud.
- 3.3. **Medidas de minimización del riesgo:** Una intervención destinada a prevenir o reducir la probabilidad de que se produzca una reacción adversa asociada con la exposición a un medicamento o para reducir su gravedad en caso de producirse.
- 3.4. **Plan de Gestión de Riesgo - PGR:** Es el documento donde se realiza una descripción detallada del sistema de gestión de riesgos para un producto específico.

-
- 3.5. **Problemas de seguridad:** Un riesgo identificado importante o un potencial de riesgo importante, o información faltante importante.
 - 3.6. **Riesgo:** Es la probabilidad de ocasionar un perjuicio, que normalmente se expresa como un porcentaje o una razón, la probabilidad de un suceso.
 - 3.7. **Riesgo identificado:** Es un acontecimiento desfavorable para el que existe pruebas suficientes de una asociación con el medicamento de interés.
 - 3.8. **Riesgo identificado importante y riesgo potencial importante:** Riesgo identificado o potencial que podría tener un impacto sobre el balance beneficio/riesgo de un medicamento y que puede tener implicaciones sobre la salud pública. Lo que constituye un riesgo importante dependerá de varios factores, incluyendo el impacto en el individuo, la gravedad del riesgo y el impacto en la salud pública. Normalmente, es cualquier riesgo que puede ser incluido en las contraindicaciones y precauciones en la información del producto debe considerarse importante.
 - 3.9. **Riesgo potencial:** Es un acontecimiento desfavorable para el cual existe alguna base para la sospecha de una asociación con el medicamento de interés, pero esta asociación no ha sido confirmada.
 - 3.10. **Señal:** Información que surge de una o múltiples fuentes, incluidas observaciones y experimentos, que sugiere una nueva asociación potencialmente causal, o un nuevo aspecto de una asociación conocida entre una intervención y un evento o conjunto de eventos relacionados, ya sean adversos o beneficiosos, que se considera que tiene la probabilidad suficiente de justificar una acción verificadora.
 - 3.11. **Sistema de Gestión de Riesgo:** Conjunto de actividades e intervenciones de farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos relacionados con un medicamento, incluyendo la evaluación de la efectividad de esas intervenciones.

Artículo 4. Objetivo del PGR. El objetivo de un plan de gestión de riesgos (PGR) es documentar el sistema de gestión de riesgos, necesario para identificar, caracterizar y minimizar los riesgos importantes de un medicamento, para lo cual debe contemplar como mínimo la siguiente información:

- 4.1 La identificación o caracterización del perfil de seguridad del medicamento, con énfasis en los riesgos identificados importantes, los riesgos potenciales importantes y la información faltante, y también preocupaciones de seguridad que necesitan gestionarse de forma proactiva o estudiarse más (la "especificación de seguridad");
- 4.2 La planificación de las actividades de farmacovigilancia para caracterizar los riesgos y cuantificar riesgos clínicamente relevantes, para identificar nuevas reacciones adversas al medicamento (el "plan de farmacovigilancia");
- 4.3 La planificación e implementación de medidas de minimización de riesgos, incluyendo la evaluación de la efectividad de estas actividades (el "plan de minimización de riesgos").

Artículo 5. Contenido y presentación del PGR. El contenido del PGR por regla general debe ajustarse a la estructura que se encuentra determinada en el Anexo Técnico que hace parte integral de la presente resolución.

Para los casos en que el titular de registro sanitario solicite la renovación de registro sanitario, o modificaciones relevantes en el plan de gestión de riesgos del producto o identifique riesgos significativos para la seguridad a nivel nacional o internacional que afecte el balance beneficio-riesgo, el contenido del PGR corresponderá a una actualización del presentado inicialmente durante el trámite de obtención del registro sanitario.

La presentación del PGR, la realizará el sujeto obligado a que alude el artículo 2 de este acto administrativo ante el INVIMA, lo cual se hará por medicamento o conjunto de medicamentos que contengan el mismo ingrediente farmacéutico activo, tanto en la Evaluación Farmacológica del medicamento por el solicitante de registro sanitario, como en los trámites de renovación y modificaciones relevantes del plan de gestión de riesgo por parte del titular de registro sanitario.

Artículo 6. Evaluación y aprobación del PGR. En desarrollo de los artículos 6 (numeral 6.9), 17, 18 y 20 del Decreto 1782 de 2014, y los artículos 17, 18, 27 y 28 del Decreto 677 de 1995, le corresponderá al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA hacer la evaluación y aprobación de los Planes de Gestión de Riesgo – PGR, en el marco tanto de la evaluación farmacológica del medicamento, como de la renovación del registro sanitario o modificaciones relevantes al plan mencionado.

La evaluación del PGR a realizar se sujetará a los requisitos, estructura y contenido de información establecidos en el Anexo Técnico, que hace parte integral de la presente resolución, conforme al riesgo asociado a la molécula en evaluación, y en coherencia con lo establecido en el artículo anterior.

Durante dicha evaluación, el INVIMA, sí lo considera necesario, podrá realizar los requerimientos de información del caso, de tal forma que, el PGR se convierta en una herramienta que contenga medidas y estrategias eficaces y verificables, asociados al uso y comercialización del medicamento.

Parágrafo. Las actualizaciones o ajustes en el contenido del PGR, serán evaluados y aprobados por el INVIMA, previa presentación por parte del titular, en el formato que este instituto defina el cual deberá estar disponible en su página web.

Artículo 7. Actualizaciones o ajustes al PGR. Una vez obtenido el registro sanitario y durante su vigencia, el titular está obligado a realizar las actualizaciones o ajustes en el contenido del PGR, las cuales se adelantarán ante el INVIMA, con ocasión de:

- 7.1 Trámites de modificación al registro sanitario que afecten la seguridad y eficacia del medicamento.
- 7.2 Trámite de renovación del registro sanitario.
- 7.3 Actuación oficiosa por parte de INVIMA, con base en información de seguridad específicas sobre el ingrediente farmacéutico activo - IFA o medicamento.
- 7.4 Revisión crítica por parte del titular, a partir de la cual, considera necesario realizar modificaciones relevantes al plan de gestión de riesgos del medicamento, con base en la evidencia y conocimiento del IFA, a partir de su comercialización.

Parágrafo. El INVIMA definirá las modificaciones relevantes que requiere ajuste o actualización del PGR, así como los formatos requeridos para su presentación por parte de los sujetos obligados, los cuales se dispondrán en la página web de esa Entidad y serán de obligatorio uso por parte de estos.

Artículo 8. Actuación oficiosa del INVIMA. En desarrollo del artículo 7 numeral 7.3 de la presente resolución, el INVIMA podrá requerir al titular del registro sanitario y su fabricante o importador, durante la vigencia del registro, cuando se advierta un posible riesgo que afecte la seguridad y eficacia del medicamento, en marco de lo cual, el Invima examinará y determinará la medida aplicable al caso particular, pudiendo exigir, sí así lo considera pertinente, la realización de estudios adicionales sobre seguridad y/o efectividad en condiciones específicas o el establecimiento de registros y análisis de datos específicos, entre otras opciones que apliquen al caso, esto durante la etapa de pos comercialización, y que tendrá como objetivo, ampliar y favorecer el conocimiento de la molécula y el medicamento.

Artículo 9. Responsabilidades del solicitante o titular del registro sanitario. Serán responsables del cumplimiento de las disposiciones aquí previstas, los solicitantes, titulares, fabricantes e importadores de los registros sanitarios de medicamentos, que presenten los planes de gestión del riesgo ante el INVIMA, garantizando con ello, la veracidad y confiabilidad de la información que allí indiquen, para lo cual deberán garantizar la ejecución del PGR y las actividades presentadas y aprobadas por esa entidad, para lo cual les corresponde:

- 9.1 Contar con un sistema de gestión de riesgos.

-
- 9.2 Elaborar el plan de gestión del riesgo de sus medicamentos y de acuerdo a los parámetros definidos en la presente guía.
 - 9.3 Presentar el PGR para su evaluación ante el INVIMA.
 - 9.4 Tomar todas las medidas apropiadas para minimizar los riesgos del medicamento, garantizando los beneficios, que incluyen asegurar la exactitud de toda la información producida por el fabricante, importadores y titulares del registro sanitario en relación con sus medicamentos, la actualización de manera activa y comunicación de inmediato cuando nueva información esté disponible.
 - 9.5 Responder por el contenido y la exactitud de la información del Plan de Gestión del Riesgo.
 - 9.6 Garantizar que el conocimiento y la comprensión del perfil de seguridad del producto, luego de su uso en la práctica clínica, se revisen críticamente. El titular e importador del registro sanitario deben monitorear los datos de farmacovigilancia para determinar si hay nuevos riesgos o si los riesgos han cambiado o si hay cambios en el balance de riesgo-beneficio de los medicamentos, y actualizar el sistema de gestión riesgo y el PGR en consecuencia, como se describe a continuación. La revisión crítica del perfil de seguridad del producto es una actividad continua y se refleja en los datos presentados con la actualización de los informes periódicos de seguridad (PSUR), donde una presentación de PGR actualizado puede o no estar justificada. Además, hay tres hitos específicos cuando se recomienda a los titulares de registros sanitarios de los productos aprobados después de las solicitudes de autorización de comercialización inicial completas, que revisen la lista de problemas de seguridad y las actividades planificadas y en curso de farmacovigilancia y minimización de riesgos:
 - i. En el período de tiempo en que debe presentarse el primer PSUR después de la autorización.
 - ii. Con la (primera) renovación de 5 años;
 - iii. En el período de tiempo en que debe presentarse el primer PSUR después de la renovación de los primeros 5 años. Como tal, es probable que el perfil de seguridad del medicamento esté lo suficientemente bien caracterizado para permitir una revisión crítica y una actualización de la lista de problemas de seguridad.

Parágrafo. Cuando identifique la necesidad de una modificación del PGR se debe proceder a su actualización. La presentación del PGR actualizado ante el INVIMA, solo se debe realizar en los casos definidos como relevantes por parte de dicho Instituto. Lo anterior, es aplicable a fabricantes e importadores de medicamentos, como responsable solidario de la veracidad y confiabilidad en la información del registro sanitario.

Artículo 10. Responsabilidades del INVIMA. El INVIMA será responsable de realizar las acciones de inspección, vigilancia y control a la implementación por parte de los titulares de registro sanitario de los PGR aprobados, y de adelantar las acciones o imposición de medidas que sean necesarias de no evidenciar cumplimiento de dicha obligación por parte de los mencionados titulares, para lo cual le corresponde:

- 10.1 Evaluar los planes de gestión del riesgo presentados por el solicitante o titular del registro sanitario del correspondiente medicamento.
- 10.2 Verificar que los titulares del registro sanitario presenten conforme sea requerido por el INVIMA, la actualización del PGR acorde a los resultados obtenidos en los informes de seguridad del medicamento.
- 10.3 Monitorear el balance de los beneficios y riesgos de los medicamentos, incluyendo la evaluación de los informes periódicos de seguridad enviados por el titular del registro sanitario y los reportes de eventos adversos allegados al INVIMA.
- 10.4 Monitorizar la implementación de las actividades de minimización de riesgos a nivel nacional, mediante el seguimiento a los Planes de Gestión de Riesgos presentados por parte del titular del registro sanitario.
- 10.5 Elaborar los documentos destinados para la recolección de la información prevista dentro de la presente Guía.

Continuación de la Resolución "Por la cual se expide la guía para la elaboración de planes de gestión de riesgo de medicamentos"

10.6 Realizar las actividades de inspección, vigilancia y control para evaluar la ejecución del Plan de Gestión del Riesgo.

Artículo 11. Difusión del resumen del PGR. El INVIMA dispondrá de un espacio en su página web, para la difusión del resumen del PGR al que se hace referencia en el numeral 6.6 del Anexo Técnico, información que será de carácter público.

Artículo 12. Medidas Sanitarias de Seguridad y Sanciones. El incumplimiento de lo previsto en la presente resolución, conllevará a la aplicación de las correspondientes medidas sanitarias de seguridad de conformidad con lo establecido en la Ley 9 de 1979, e impondrán las sanciones siguiendo el procedimiento contemplado en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo (CPACA), o las normas que las modifiquen o sustituyan.

Artículo 13. Vigencia. La presente resolución rige seis (6) meses después de la fecha de su publicación.

PUBLÍQUESE Y CÚMPLASE,

Dada en Bogotá, D. C., a los

FERNANDO RUIZ GÓMEZ
Ministro de Salud y Protección Social

Aprobó:
Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios
Director de Medicamentos y Tecnologías en Salud
Directora Jurídica.

Anexo Técnico**GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DE PLANES DE GESTIÓN DE RIESGO DE MEDICAMENTOS****CONTENIDO**

1.	INTRODUCCION	10
2.	GLOSARIO.....	10
3.	CLASIFICACIÓN DE LOS RIESGOS	11
4.	PRINCIPIOS DE GESTIÓN DE RIESGOS	12
5.	ESTRUCTURA Y CONTENIDO DEL PGR	13
5.1	PARTE I. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL MEDICAMENTO.....	14
5.2	PARTE II. ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD.....	15
5.2.1	Consideraciones generales para producto farmacéutico multifuente y medicamentos biológicos basados en terapia génica o terapia celular somática	15
5.2.1.1	Multifuente	15
5.2.1.2	Medicamentos biológicos basados en terapia génica o terapia celular somática	15
5.2.2	Módulo SI. Epidemiología de la(s) indicación(es) y población objetivo.....	15
5.2.3	Módulo SII: Parte no clínica de las especificaciones de seguridad	16
5.2.4	Módulo SIII: Exposición en ensayos clínicos	16
5.2.5	Módulo SIV: Población no estudiada en ensayos clínicos	17
5.2.6	Módulo SV: Experiencia post-comercialización	18
5.2.6.1	Acciones tomadas por las agencias reguladoras y/o Titulares del Registro Sanitario por razones de seguridad	18
5.2.6.2	Acciones tomadas por los Titulares del Registro Sanitario por razones de seguridad.....	18
5.2.7	Módulo SVI. Requerimientos adicionales sobre las especificaciones de seguridad	18
5.2.8	Módulo SVII. Riesgos identificados y potenciales.....	18
5.2.8.1	Identificación de problemas de seguridad en la presentación inicial del PGR.....	20
5.2.8.2	Riesgo considerado importante para su inclusión en la lista de preocupaciones de seguridad y Riesgo no considerado importante para su inclusión en la lista de preocupaciones de seguridad	20
5.2.8.3	Nuevas preocupaciones de seguridad y reclasificación con la presentación de un PGR actualizado	20
5.2.8.4	Detalles de los riesgos identificados importante y riesgos potenciales importante e información faltante.....	21
5.2.8.5	Presentación de los datos de riesgos identificados importantes y de riesgos potenciales importantes.....	21
5.2.8.6	Presentación de los datos de la información faltante.....	21
5.2.9	Módulo SVIII. Resumen de los problemas de seguridad	21
5.3	PARTE III. PLAN DE FARMACOVIGILANCIA.....	21
5.3.1	Actividades de farmacovigilancia de rutina	22
5.3.1.1	Cuestionarios específicos de seguimiento de reacciones adversas	22
5.3.1.2	Otras formas de actividades de Farmacovigilancia de rutina	22
5.3.2	Actividades de farmacovigilancia adicional	22
5.4	PARTE IV. PLANES PARA ESTUDIOS DE EFECTIVIDAD POST- COMERCIALIZACIÓN	23
5.5	PARTE V. MEDIDAS DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS	23
5.5.1	Actividades de minimización de riesgos de rutina.....	23
5.5.1.1	Información para prescribir – IPP e inserto.....	24
5.5.1.2	Tamaño del envase	24
5.5.1.3	Condiciones de comercialización de un medicamento	24
5.5.2	Actividades adicionales de minimización de riesgos	25
5.5.3	Evaluación de la efectividad de las actividades de minimización de riesgos.....	25
5.5.4	Plan de minimización de riesgos.....	25
5.5.5	Resumen de las medidas de minimización de riesgos.....	25

Continuación de la Resolución "Por la cual se expide la guía para la elaboración de planes de gestión de riesgo de medicamentos"

5.6	PARTE VI. RESUMEN DEL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS	26
5.7	PARTE VII. DOCUMENTOS ADICIONALES	26
6.	BIBLIOGRAFIA	26

BORRADOR

1. INTRODUCCION

Un medicamento se autoriza en la medida en que, la indicación o indicaciones especificadas, en el momento de la autorización, el balance riesgo-beneficio se considera que es positivo para la población objetivo. Generalmente, un medicamento se asociará con reacciones adversas y variarán en términos de gravedad, probabilidad de ocurrencia, efecto en pacientes individuales e impacto en la salud pública. Sin embargo, no se han identificado todas las reacciones adversas y los riesgos en el momento en que se otorga el registro sanitario y algunas sólo se descubrirán y se caracterizarán en la fase de post-autorización.

El objetivo de un plan de gestión de riesgos (PGR) es documentar el sistema de gestión de riesgos que se considera necesario para identificar, caracterizar y minimizar los riesgos importantes de un medicamento. Para ello, el PGR contiene:

1. La identificación o caracterización del perfil de seguridad del medicamento, con énfasis en los riesgos identificados importantes, los riesgos potenciales importantes y la información faltante, y también preocupaciones de seguridad que necesitan gestionarse de forma proactiva o estudiarse más (la "especificación de seguridad");
2. La planificación de las actividades de farmacovigilancia para caracterizar los riesgos y cuantificar riesgos clínicamente relevantes, e para identificar nuevas reacciones adversas al medicamento (el "plan de farmacovigilancia");
3. La planificación e implementación de medidas de minimización riesgos, incluyendo la evaluación de la efectividad de estas actividades (el "plan de minimización de riesgos").

A medida que el conocimiento sobre el perfil de seguridad de un medicamento aumenta con el tiempo, también cambiará el plan de gestión de riesgos.

Se recomienda a los solicitantes de autorización de comercialización que planifiquen desde muy temprano en el ciclo de vida de un producto la forma en que caracterizarán y minimizarán los riesgos asociados con el producto en la fase posterior a la autorización.

Esta guía se basa en los lineamientos del documento técnico EMA/838713/2011 Rev 2* "Guideline on good pharmacovigilance practices –GVP Module V – Risk management systems (Rev 2)" del 28 de marzo de 2017, de la European Medicines Agency, adaptada al marco regulatorio nacional, especialmente los contenidos del Decreto 1782 de 2014.

2. GLOSARIO

Para efectos del presente anexo técnico, se acogen las siguientes definiciones.

- 2.1. Información para prescribir (IPP).** Es el documento dirigido a los profesionales de la salud que contiene información del medicamento, esta información es la base para los profesionales de la salud sobre cómo usar de manera segura y efectiva el medicamento. Las características de dicho documento son definidas por el INVIMA.
- 2.2. Inserto.** Es el documento dirigido al usuario que contiene información del medicamento. Las características de dicho documento son definidas por el INVIMA
- 2.3. MedDra.** Es una terminología médica normalizada, rica en vocablos altamente específicos con el fin de facilitar el intercambio de información regulatoria relativa a productos médicos de uso humano en un ámbito internacional.
- 2.4. Riesgo identificado:** Es un acontecimiento desfavorable para el que existe pruebas suficientes de una asociación con el medicamento de interés. Por ejemplo:
 - a) Una reacción adversa adecuadamente demostrada en estudios no clínicos y confirmada por datos clínicos
 - b) Una reacción adversa observada en los ensayos clínicos bien diseñados o estudios epidemiológicos para la cual, la magnitud de la diferencia comparada con el grupo

comparador (en un ensayo clínico, puede ser placebo, ingrediente farmacéutico activo o no expuestos), en un parámetro de interés, sugiere una relación causal.

- c) Una reacción adversa sugerida por una serie de informes espontáneos bien documentados, donde la causalidad está fuertemente soportada por la relación temporal y la plausibilidad biológica, tales como reacciones anafilácticas o reacciones en el lugar de aplicación.

2.5. Riesgo potencial: Es un acontecimiento desfavorable para el cual existe alguna base para la sospecha de una asociación con el medicamento de interés, pero esta asociación no ha sido confirmada. Por ejemplo:

- a) Hallazgos toxicológicos observados en los estudios preclínicos los cuales no han sido observados o resueltos en los estudios clínicos.
- b) Eventos adversos observados en ensayos clínicos o estudios epidemiológicos, en los cuales la magnitud de la diferencia comparada con el grupo comparador (placebo, ingrediente farmacéutico activo o grupo no expuesto), en un parámetro de interés, produce una sospecha de una asociación, pero no es suficiente para sugerir una relación causal.
- c) Una señal que nace del sistema de notificaciones espontáneos de reacciones adversas.
- d) Un evento que se sabe está asociado con otro ingrediente farmacéutico activo de la misma clase o el cual podría esperarse que ocurra basado en las propiedades del medicamento.

2.6. Riesgo identificado importante y riesgo potencial importante: Riesgo identificado o potencial que podría tener un impacto sobre el balance beneficio/riesgo de un medicamento y que puede tener implicaciones sobre la salud pública. Lo que constituye un riesgo importante dependerá de varios factores, incluyendo el impacto en el individuo, la gravedad del riesgo y el impacto en la salud pública. Normalmente, es cualquier riesgo que puede ser incluido en las contraindicaciones y precauciones en la información del producto debe considerarse importante.

3. CLASIFICACIÓN DE LOS RIESGOS

3.1. A partir de los **riesgos identificados** del medicamento, el PGR debe abordar solo los riesgos que son resultados clínicos indeseables y para los cuales existe evidencia científica suficiente que son causados por el medicamento. Los informes de reacciones adversas pueden derivarse de múltiples fuentes, como los hallazgos no clínicos confirmados por datos clínicos, ensayos clínicos, estudios epidemiológicos y fuentes de datos espontáneos, incluida la literatura publicada. Pueden estar vinculados a situaciones como otros usos no incluidos en la solicitud, errores de medicación o interacciones de medicamentos. No todas las reacciones adversas informadas se consideran necesariamente un riesgo relevante del producto en un contexto terapéutico determinado.

3.2. A partir de los **riesgos potenciales** del medicamento, el PGR debe abordar solo los riesgos que son resultados clínicos indeseables y para los cuales existe evidencia científica que sospecha la posibilidad de una relación causal con el medicamento, pero donde actualmente no hay evidencia suficiente para concluir que esta asociación es causal.

3.3. El PGR debe centrarse en los **riesgos identificados importantes** que probablemente tengan un impacto en el balance de riesgo-beneficio del producto. Un riesgo importante identificado que se incluirá en el PGR generalmente justificaría:

- a) Evaluación adicional como parte del plan de farmacovigilancia (por ejemplo, para investigar la frecuencia, la severidad, la gravedad y el resultado de este riesgo en condiciones normales de uso, qué poblaciones están particularmente en riesgo);

- b) Actividades de minimización de riesgos: información sobre el producto que asesora sobre acciones clínicas específicas que se deben tomar para minimizar el riesgo (ver Parte V) o actividades adicionales de minimización de riesgos.

3.4. Los riesgos potenciales importantes que deben incluirse en el PGR son aquellos riesgos potenciales importantes que cuando estén caracterizados y confirmados, tendrían un impacto en el balance riesgo-beneficio del medicamento. Cuando exista una justificación científica de que un resultado clínico adverso podría estar asociado con otros usos no incluidos en la solicitud, el uso en poblaciones no estudiadas o el resultado del uso a largo plazo del producto, la reacción adversa debe considerarse un riesgo potencial, y si se considera importante, debe incluirse en la lista de problemas de seguridad como un riesgo potencial importante. Los riesgos potenciales importantes incluidos en el PGR generalmente requieren una evaluación adicional como parte del plan de farmacovigilancia.

3.5. La información faltante relacionada con la planificación de la gestión de riesgos se refiere a los vacíos en el conocimiento sobre la seguridad de un medicamento para cierta utilización anticipada (por ejemplo, el uso a largo plazo) o para el uso en poblaciones de pacientes particulares, para las cuales no hay suficiente conocimiento para determinar si el perfil seguridad difiere de aquel caracterizado hasta ahora. La ausencia de datos en sí (por ejemplo, la exclusión de una población de los estudios clínicos) no constituye automáticamente un problema de seguridad. En su lugar, la planificación de la gestión de riesgos debe centrarse en situaciones que pueden diferir del perfil de seguridad conocido. Se necesita una justificación científica para la inclusión de esa población como información faltante en el PGR.

4. PRINCIPIOS DE GESTIÓN DE RIESGOS

El objetivo general de la gestión de riesgos es garantizar que los beneficios de un medicamento en particular superen los riesgos por el mayor margen posible. El objetivo principal y el enfoque del PGR sigue siendo la planificación adecuada de la gestión de riesgos a lo largo del ciclo de vida de un medicamento. El sistema de gestión de riesgos debe ser proporcional a los riesgos identificados y los riesgos potenciales del medicamento, y la necesidad de datos de seguridad posteriores a la autorización.

El PGR es un documento dinámico que debe actualizarse a lo largo del ciclo de vida del producto (s). Esto incluye la adición de problemas de seguridad cuando sea necesario, pero también, dado que el perfil de seguridad se caracteriza aún más, la eliminación o reclasificación de problemas de seguridad.

La orientación sobre clasificación de riesgos en este documento puede facilitar que durante el ciclo de vida de los productos se reduzca la lista de problemas de seguridad en el PGR (ver Módulo SVII)

- a) Puede ser que los riesgos potenciales importantes se puedan eliminar de la especificación de seguridad en el PGR (por ejemplo, cuando la acumulación de datos científicos y clínicos no respalda la suposición inicial, se ha demostrado que el impacto para el individuo es menor al previsto, lo que resulta en que el riesgo potencial no se considera importante, o cuando no hay una expectativa razonable de que cualquier actividad de farmacovigilancia pueda caracterizar aún más el riesgo), o deben ser reclasificados a 'riesgos identificados importantes' (por ejemplo, si los datos científicos y clínicos fortalecen la asociación entre el riesgo y el producto).
- b) En ciertas circunstancias, cuando el riesgo se caracteriza completamente y se gestiona de manera adecuada, los riesgos importantes identificados pueden eliminarse de la especificación de seguridad (por ejemplo, para productos comercializados durante un largo período de tiempo para los cuales no hay actividades de farmacovigilancia adicionales pendientes o las actividades de minimización de riesgos que recomiendan medidas clínicas específicas para abordar el riesgo se han integrado completamente en

Continuación de la Resolución "Por la cual se expide la guía para la elaboración de planes de gestión de riesgo de medicamentos"

la práctica clínica estándar, como la inclusión en protocolos de tratamiento o guías clínicas).

- c) Dado el objetivo general de obtener más información sobre el balance riesgo-beneficio en ciertas poblaciones excluidas en la fase de pre-autorización, se espera que a medida que el producto madure, la clasificación como información faltante ya no sea adecuada una vez que se disponga de nuevos datos o cuando no hay una expectativa razonable de que las actividades factibles de farmacovigilancia existentes o futuras puedan caracterizar aún más el perfil de seguridad del producto con respecto a las áreas de información faltante.

Con la excepción de algunos registros de pacientes, se espera que con el tiempo se completen las actividades de farmacovigilancia adicionales en el PGR y, por lo tanto, se eliminen del PGR.

La necesidad de continuar con las actividades adicionales de minimización de riesgos puede cambiar, ya que las recomendaciones de medidas clínicas específicas para abordar el riesgo se convierten en parte de la práctica habitual, como la inclusión en protocolos de tratamiento estándar, o en respuesta a los hallazgos de la efectividad de las evaluaciones de minimización de riesgos (es decir, pueden necesitar reemplazarse con actividades más efectivas). Es posible que sea necesario mantener algunas actividades de minimización de riesgos durante el ciclo vida del medicamento (por ejemplo, programas de prevención del embarazo).

5. ESTRUCTURA Y CONTENIDO DEL PGR

El PGR consta de siete partes. Los módulos PGR parte II generalmente siguen los títulos de las secciones en la especificación de seguridad de ICH-E2E. La estructura modular apunta a facilitar la actualización del PGR. A continuación, se proporciona una descripción general de las partes y módulos del PGR en la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de las partes y módulos del PGR

Parte I	Descripción general del medicamento
Parte II	Especificaciones de seguridad
Módulo SI	Epidemiología de la(s) indicación (es) y población objetivo
Módulo SII	Parte no clínica de las especificaciones de seguridad
Módulo SIII	Exposición en ensayos clínicos
Módulo SIV	Población no estudiada en ensayos clínicos
Modulo SV	Experiencia post-comercialización
Módulo SVI	Requerimientos adicionales sobre las especificaciones de seguridad
Módulo SVII	Riesgos identificados y potenciales
Módulo SVIII	Resumen de los problemas de seguridad
Parte III	Plan de Farmacovigilancia (incluidos los estudios de seguridad post-autorización)
Parte IV	Planes para estudios de efectividad post- comercialización
Parte V	Medidas de minimización de riesgos (incluyendo la evaluación de la efectividad de las actividades de minimización de riesgos)
Parte VI	Resumen del plan de gestión de riesgos
Parte VII	Documentos adicionales

La cantidad de información, particularmente en la Parte II del PGR, debe ser proporcional al riesgo identificado y al riesgo potencial, y dependerá del tipo de medicamento, sus riesgos y donde se encuentre en su ciclo de vida.

Se recomienda, cuando corresponda, que el documento de PGR incluya todos los medicamentos relevantes del mismo solicitante/titular registro sanitario que contiene el mismo ingrediente farmacéutico activo (es decir, que el PGR es un documento basado en el ingrediente farmacéutico activo).

La información en el PGR debe proporcionarse con suficiente detalle, evitando al mismo tiempo el texto innecesario que distrae de los aspectos clave a considerar para la gestión de riesgos del producto. Sin embargo, las especificaciones de seguridad en el PGR no deben ser una duplicación de los datos presentados en otro lugar del expediente, a menos que las secciones estén destinadas a ser módulos comunes con otros documentos, como el PSUR. Donde corresponda, la información en el PGR debe proporcionar una descripción / análisis integrado que se centre en los riesgos más importantes que se hayan identificado o anticipado según los datos preclínicos, clínicos y posteriores a la comercialización. Todos los datos incluidos en el PGR deben ser coherentes con otras secciones del expediente. Deben incluirse en el PGR los enlaces o referencias a las secciones relevantes de los resúmenes no clínicos y clínicos.

Para las nuevas presentaciones de PGR para medicamentos con registro sanitario con datos de seguridad limitados en el expediente, el PGR puede contener los datos de seguridad relevantes y análisis, para respaldar la deliberación de la identificación de riesgos.

Solo la literatura clave a la que se hace referencia en el PGR debe incluirse en la Parte VII del PGR.

La descripción de las partes y módulos de un PGR en la Parte II proporciona orientación sobre los principales temas que se abordarán dentro de cada área específica. Sin embargo, algunas secciones pueden no ser relevantes para todos los medicamentos y puede haber temas adicionales que deben incluirse pero que no se mencionan en esta guía. El PGR es parte del expediente científico de un producto y, como tal, debe tener una base científica y no debe incluir ningún elemento de carácter promocional.

La sección preliminar del PGR debe incluir la siguiente información administrativa sobre el documento del PGR:

- a) Fecha de corte de datos del PGR actual;
- b) Fecha de cierre de sesión y el número de versión del PGR;
- c) Listado de todas las partes y módulos. Para las actualizaciones de PGR, el número de versión de los módulos y la fecha de aprobación (fecha de opinión) se deben tabular en esta sección. Se deben incluir comentarios de alto nivel sobre las razones para crear la actualización para cambios significativos en cada módulo;
- d) No son necesarias pruebas de supervisión del responsable de farmacovigilancia para las versiones enviadas a evaluación. Deben incluirse en la versión aprobada y finalizada del documento, la firma real del responsable de farmacovigilancia o la evidencia de que el PGR fue revisado y aprobado por dicho responsable; La evidencia de la supervisión del responsable de farmacovigilancia puede tomar la forma de una declaración de que el PGR ha sido revisado y aprobado por el titular de la autorización de comercialización / del responsable de farmacovigilancia del solicitante.

5.1 PARTE I. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL MEDICAMENTO

En esta parte se incluye la información administrativa del PGR y una descripción general de los medicamentos a los cuales se hace referencia. La información presentada debe ser actual y precisa en relación con la solicitud en curso, ya que se prevé que aparezca en la autorización de comercialización, la información debe incluir:

Información sobre el Ingrediente Farmacéutico Activo

- a) Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) (Nombre en denominación común Internacional – DCI)
- b) Grupo fármaco - terapéutico; (Código ATC)
- c) Nombre del:
 - i. Solicitante de autorización de comercialización - para solicitudes iniciales de registro sanitario;
 - ii. Titular del registro sanitario: para los PGR presentados con procedimientos posteriores a la autorización;

Continuación de la Resolución "Por la cual se expide la guía para la elaboración de planes de gestión de riesgo de medicamentos"

- d) Nombres comerciales del producto a los cuáles les aplica este PGR (cuántos y cuáles) (si aplica).
- e) Breve descripción del medicamento incluyendo
 - i. Clase química
 - ii. Resumen de su mecanismo de acción
 - iii. Información importante sobre su composición (por ejemplo, origen de ingredientes farmacéuticos activos, adyuvantes relevantes o residuos para vacunas).
- f) Indicaciones: aprobadas y propuestas (si PGR es presentado con una extensión / restricción de indicación)
- g) Dosificación: información resumida - solo relacionada con la población principal.
- h) Forma farmacéutica y dosis:
- i) ¿Está sujeto a monitorización adicional en otros países? (al final de la solicitud de autorización de comercialización inicial o con las actualizaciones de PGR)

5.2 PARTE II. ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD

El propósito de la especificación de seguridad es proporcionar una discusión adecuada sobre el perfil de seguridad del (de los) medicamento (s), con énfasis en aquellos aspectos que requieren actividades de gestión de riesgos adicionales. Se debe proporcionar un resumen de los riesgos identificados importantes, los riesgos potenciales importantes, y la información faltante del medicamento. También se deben abordar las poblaciones potencialmente en riesgo (donde es probable que se utilice el medicamento, es decir, tanto como uso autorizado como otros usos no incluidos en la solicitud), y señalar las preguntas de seguridad pendientes que justifiquen una investigación adicional para redefinir el balance de riesgo/beneficio durante la comercialización. En el Plan de Gestión del Riesgo, las especificaciones de seguridad serán la base del plan de farmacovigilancia, y el plan de minimización de riesgos.

5.2.1 Consideraciones generales para producto farmacéutico multifuente y medicamentos biológicos basados en terapia génica o terapia celular somática

5.2.1.1 Multifuente

Para los productos farmacéutico multifuente, la expectativa es que la especificación de seguridad sea la misma que la del producto de referencia o de otros productos farmacéuticos multifuente para los cuales existe un PGR. Si existen discrepancias entre los PGR aprobados para dichos productos, se espera que el solicitante proponga y justifique la especificación de seguridad más adecuada para su producto. Excepcionalmente, el solicitante de un nuevo producto multifuente puede agregar o eliminar problemas de seguridad en comparación con el perfil de seguridad del producto de referencia si está debidamente justificado (por ejemplo, cuando hay una comprensión más actualizada del perfil de seguridad actual o cuando existen diferencias en las características del producto en comparación con el producto de referencia, por ejemplo, existe un riesgo asociado con un excipiente presente solo en algunos de los productos que contienen el mismo ingrediente farmacéutico activo).

5.2.1.2 Medicamentos biológicos basados en terapia génica o terapia celular somática

Debido a la naturaleza de estos productos, pueden surgir riesgos que normalmente no son motivo de preocupación para otros medicamentos, incluidos los riesgos para los donantes vivos, los riesgos de transformación de la línea germinal y la transmisión de vectores. Estos riesgos deben tenerse en cuenta al desarrollar la especificación de seguridad (ver Módulo SVII).

5.2.2 Módulo SI. Epidemiología de la(s) indicación(es) y población objetivo

La epidemiología de la enfermedad para la cual se indica el medicamento, debe incluir la incidencia, prevalencia, el resultado de la enfermedad objetivo (no tratada), es decir, las

indicaciones, y comorbilidad relevante, y siempre que sea relevante para la evaluación de la seguridad y la gestión de riesgos, estratificarse por edad, género y origen étnico.

También se deben describir los factores de riesgo de la enfermedad y las principales opciones de tratamiento existentes. El énfasis debe estar en la epidemiología de la indicación propuesta en Colombia. Deben discutirse las diferencias en la epidemiología en diferentes regiones (donde la epidemiología varíe según las regiones).

Este módulo también debe describir los eventos adversos relevantes que se anticiparán en la población objetivo (no tratada) en Colombia, su frecuencia y características. El texto debe ayudar a anticipar e interpretar cualquier señal potencial y ayudar a identificar oportunidades para minimizar los riesgos. El texto debe ser conciso y no debe incluir ningún elemento de carácter promocional.

5.2.3 Módulo SII: Parte no clínica de las especificaciones de seguridad

En este módulo del PGR se debe presentar un resumen de alto nivel de los hallazgos significativos de seguridad no clínica, que pueden incluir:

- a) **Toxicidad** (aspectos fundamentales que se ha identificado en ensayos de toxicidad aguda o en dosis repetidas, toxicidad reproductiva / del desarrollo, genotoxicidad, carcinogenicidad, etc.);
- b) **Farmacología de seguridad** (por ejemplo, cardiovascular, incluyendo la prolongación del intervalo QT, sistema nervioso);
- c) **Otra información o datos relacionados con la toxicidad.**

La determinación de importancia de un hallazgo sobre la seguridad, dependerá del medicamento, la población objetivo y la experiencia con otros medicamentos o terapias similares de la misma clase. Normalmente, se deben analizar la relevancia de lo que se encuentra en el área de toxicidad (por sistema de órganos objetivo), y la relevancia de los hallazgos para su uso en seres humanos. Además, se deben analizar los aspectos de calidad si son relevantes para la seguridad (por ejemplo, impurezas genotóxicas). Si un medicamento está destinado para su uso en mujeres en edad fértil, sería necesario mencionar de manera explícita los datos sobre la toxicidad de reproducción y el desarrollo, al igual que las implicaciones para el uso en esta población.

Cuando se encuentre que la información de seguridad no clínica pueda constituir un riesgo importante para la población objetivo, debe incluirse como una preocupación relevante en el Plan de Gestión del Riesgo (ver Módulo SVIII). Cuando el hallazgo no clínico de seguridad no se considera relevante para los seres humanos, se requiere una breve explicación, pero no se espera que el hallazgo de seguridad se transfiera a los módulos SVII y SVIII como una preocupación de seguridad.

Debe examinarse brevemente aquí, si en función de la evaluación de los datos no clínicos o clínicos, se consideran justificados los estudios no clínicos adicionales y se propone que formen parte del plan de farmacovigilancia. Las conclusiones finales sobre esta sección deben alinearse con el contenido del módulo SVII y cualquier inquietud de seguridad debe trasladarse al módulo SVIII.

El contenido de esta sección debe evaluarse por su relevancia a lo largo del tiempo. Después de la autorización, solo se esperaría que esta sección se actualice cuando los nuevos datos no clínicos afecten la lista de problemas de seguridad. Las inquietudes de seguridad identificadas sobre la base de datos no clínicos que ya no son relevantes y / o no se han confirmado cuando se reúnen suficientes experiencias y evidencias post-comercialización relevantes, se pueden eliminar de la lista de inquietudes de seguridad.

5.2.4 Módulo SIII: Exposición en ensayos clínicos

En este módulo de PGR, para evaluar las limitaciones de la base de datos de seguridad humana, se debe proporcionar información resumida sobre los pacientes estudiados en

ensayos clínicos en un formato apropiado (por ejemplo, tablas / gráficos) al momento de la presentación del PGR inicial o cuando exista una actualización importante debido a los nuevos datos de exposición de los estudios clínicos (por ejemplo, en una nueva indicación).

El contenido de este módulo debe evaluarse según su relevancia a lo largo del tiempo y, en ausencia de nuevos datos significativos de exposición de ensayos clínicos, no es necesario actualizar esta sección.

Debe detallarse el tamaño de la población del estudio, utilizando tanto el número de pacientes como en su caso, el tiempo de exposición del paciente al medicamento. Estos deben ser estratificados por categorías relevantes; Las estratificaciones normalmente incluirían:

- a) Edad y género;
- b) Indicación;
- c) Dosis;
- d) se deben proporcionar otras estratificaciones cuando esto agregue información significativa para los propósitos de planificación de la gestión de riesgos (por ejemplo, origen étnico).
- e) Criterios de inclusión/exclusión de los estudios

Los datos pediátricos pueden ser divididos por categorías como se indica en las guías ICH-E11. De manera similar los datos de los pacientes de edad avanzada se deben estratificar en categorías de edad que reflejen la población objetivo.

A menos que sea claramente relevante y debidamente justificado, los datos deben presentarse en conjunto, no en ensayos individuales. Los totales se deben presentar en tablas o gráficos según corresponda. En las tablas de edad/genero/grupo étnico los pacientes que han sido enrolados en más de un ensayo, pueden ser incluidos una sola vez. Cuando se observan diferencias sobre el número de pacientes en las tablas se podrán anotar las discrepancias entre tablas.

Cuando el PGR es presentado para una nueva indicación, nueva forma farmacéutica o vía de administración, los datos de los ensayos clínicos deben presentarse separadamente al inicio del módulo, así como también agruparse en todas las indicaciones.

5.2.5 Módulo SIV: Población no estudiada en ensayos clínicos

Deben describirse en este módulo del PGR las poblaciones que se consideran con información faltante.

Donde esté disponible y según corresponda, se debe proporcionar información sobre poblaciones especiales con exposición baja o ausente (p. Ej., Mujeres embarazadas, mujeres en periodo de lactancia, pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática o insuficiencia cardíaca, poblaciones con polimorfismos genéticos relevantes, pacientes inmunocomprometidos y poblaciones de diferentes orígenes étnicos). Se debe especificar el grado de insuficiencia renal, hepática o cardíaca, así como el tipo de polimorfismo genético, según esté disponible.

Si se espera que el producto se use en poblaciones no estudiadas y si existe una razón científica para sospechar un perfil de seguridad diferente, pero la información disponible es insuficiente para determinar si el uso en estas circunstancias podría o no constituir un problema de seguridad, entonces debe incluirse como información faltante en el PGR.

Las poblaciones excluidas del programa de desarrollo de ensayos clínicos deben incluirse como información faltante solo cuando son relevantes para las indicaciones aprobadas y propuestas, es decir, "incluidas en la solicitud de registro sanitario", y si el uso en dichas poblaciones podría estar asociado con riesgos de importancia clínica. Al analizar las diferencias entre las poblaciones objetivo y las personas expuestas en los ensayos clínicos, se debe tener en cuenta que algunas diferencias pueden surgir a través de la configuración

del ensayo (por ejemplo, el hospital o la práctica general) en lugar que a través de criterios de inclusión / exclusión explícitos. Cuando se proponen tales poblaciones como información faltante, entonces el módulo SIV del PGR también debe incluir un análisis sobre las subpoblaciones relevantes.

Si hay evidencia de que el uso en poblaciones excluidas está asociado con un resultado clínico no deseado, el resultado debe incluirse como un riesgo importante (potencial).

5.2.6 Módulo SV: Experiencia post-comercialización

Debe indicarse en este módulo del PGR, si están disponibles, los datos posteriores a la comercialización, donde está autorizado el medicamento u otros productos que contienen el mismo ingrediente farmacéutico activo, del mismo titular de la autorización de comercialización en países diferentes a Colombia.

Solo se debe proporcionar una visión general de la experiencia en la fase posterior a la autorización, que sea útil para fines de planificación de la gestión de riesgos. No se pretende duplicar la información del PSUR.

Además, también se puede indicar cómo se está utilizando el medicamento en la práctica y el uso incluidos en el registro sanitario y otros posibles usos, incluido el uso en las poblaciones especiales mencionadas en el módulo SIV de PGR, cuando sea relevante para el análisis de identificación de riesgos del módulo SVII.

Cuando sea apropiado y relevante para el análisis en el módulo SVII, se deben indicar de manera resumida los datos en mercados fuera de Colombia sobre el uso de indicaciones no autorizadas en este país y las implicaciones para la autorización en Colombia.

5.2.6.1 Acciones tomadas por las agencias reguladoras y/o Titulares del Registro Sanitario por razones de seguridad

El titular debe mencionar las acciones de seguridad llevadas a cabo por otras agencias regulatorias por razones de seguridad, además de La lista de acciones reguladoras significativas (incluidas las tomadas por el Titular del Registro Sanitario) en el mercado, tomadas en relación a un problema de seguridad pueden incluir: una restricción a la indicación aprobada, una nueva contraindicación, una nueva advertencia o cualquier acción de suspender o cancelar el Registro Sanitario. Esta lista puede ser acumulativa, y específica del país, con la acción tomada y la fecha. Cuando se actualice el Plan de Gestión del Riesgo, se puede presentar una breve descripción de las razones que llevaron a cualquier acción regulatoria significativa desde la última presentación del plan.

5.2.6.2 Acciones tomadas por los Titulares del Registro Sanitario por razones de seguridad

El titular debe mencionar las acciones de seguridad que realizó por razones de seguridad, además de presentar una breve descripción de las razones que llevaron a cualquier acción desde la última presentación del plan.

5.2.7 Módulo SVI. Requerimientos adicionales sobre las especificaciones de seguridad

En este módulo del PGR se debe abordar entre otros: el potencial de uso indebido con fines ilegales y, cuando corresponda, las medidas de minimización de riesgos propuestas, por ejemplo, envase limitado, programa de acceso controlado, prescripción médica especial.

5.2.8 Módulo SVII. Riesgos identificados y potenciales

Este módulo PGR debe proporcionar una discusión centrada en la identificación de riesgos potenciales importantes identificados e importantes, y la información que falta (es decir, preocupaciones de seguridad). Los siguientes temas de seguridad derivados de situaciones

específicas / fuentes de datos se consideran de particular interés para el análisis de identificación de riesgos en el módulo SVII, y deben discutirse cuando conducen a riesgos del producto:

- a) **Daño potencial por sobredosis.** Se puede tener especial atención a los medicamentos que puedan aumentar el riesgo de daño por sobredosis accidental o intencional, por ejemplo, en casos en los que existe un estrecho margen terapéutico o potencial de toxicidad relacionada con la dosis, y/o donde existe un alto riesgo de sobredosis intencional en la población tratada (por ejemplo, en depresión). Debe mencionarse explícitamente, cuando se haya producido un daño por sobredosis durante los ensayos clínicos, y, cuando corresponda, los riesgos importantes después de una sobredosis deben incluirse como preocupaciones de seguridad en el módulo SVIII del PGR y la minimización de riesgos apropiada propuesta en la parte V del PGR;
- b) **Riesgos potenciales resultantes de errores de medicación.** Definidos como una falla no intencionada en el proceso de tratamiento con medicamentos que conduce o puede causar daño al paciente. Se deben discutir los errores de medicación que conducen a riesgos importantes, identificados durante el desarrollo del producto, incluidos los ensayos clínicos, y se debe proporcionar información sobre los errores, sus posibles causas y posibles soluciones. En su caso, se debe indicar cómo se han tenido en cuenta en el diseño del producto final. Se deben considerar características de diseño para reducir el riesgo de error de medicación. Los riesgos importantes relacionados con los errores de medicación en el período posterior a la comercialización deben discutirse en el PGR actualizado y las formas de limitar los errores propuestos
- c) **Transmisión potencial de agentes infecciosos.** Puede ser debido a la naturaleza del proceso de fabricación o los materiales involucrados. Para las vacunas vivas atenuadas, se deben analizar cualquier potencial de transmisión del virus de la vacuna viva mutada, y el potencial de causar la enfermedad en los contactos inmunocomprometidos de la vacuna con el fin de considerarlos como riesgos potenciales importantes;
- d) **Potencial uso no incluido en la solicitud.** Cuando se anticipan diferencias en las preocupaciones de seguridad entre la población objetivo y el uso no incluido en la solicitud, los riesgos potenciales derivados del uso no incluido en la solicitud del producto deben considerarse para su inclusión en las especificaciones de seguridad;
- e) **Si se identifica un riesgo importante o potencial común a otros miembros de la clase farmacológica,** y no se cree que sea un riesgo identificado importante o potencial importante con el medicamento en cuestión, se debe proporcionar y discutir la evidencia que lo respalde.
- f) **Los riesgos importantes relacionados con las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas identificadas y potenciales.** Se deben analizar en relación con los tratamientos para la condición, pero también en relación con los medicamentos de uso común en la población objetivo. Se debe resumir la evidencia que respalda la interacción y el posible mecanismo, además se deben incluir los riesgos potenciales para la salud para diferentes indicaciones y poblaciones, y los planes para caracterizar y minimizar aún más los riesgos descritos. Los riesgos importantes derivados de las interacciones deben incluirse como un problema de seguridad.
- g) **Riesgos en mujeres embarazadas y en lactantes.** Estos incluyen los riesgos teratogénicos directos o por exposición al semen: las recomendaciones de anticoncepción pueden considerarse medidas de minimización del riesgo.
- h) **Efecto sobre la fertilidad.** Se deben considerar medidas apropiadas de minimización del riesgo, por ejemplo, comunicación de riesgos de rutina y/o actividades adicionales que recomiendan la preservación de la fertilidad, como criopreservación de espermatozoides en hombres y ovocitos en mujeres.

- i) **Riesgos asociados con la eliminación del producto usado.** Por ejemplo, remanentes de diagnóstico radiactivo.
- j) **Riesgos relacionados con el procedimiento de administración.** Por ejemplo, riesgos relacionados con el uso de un dispositivo médico (mal funcionamiento que afecta la dosis administrada, riesgo de variabilidad en administraciones complejas).
- k) **Problemas de seguridad pediátrica.** Que son causas particulares de preocupación en la población pediátrica, como los posibles problemas de seguridad / eficacia a largo plazo en relación con el uso pediátrico para su consideración en las actividades del PGR / farmacovigilancia.
- l) **Inmunogenicidad,** teniendo en cuenta que en algunos casos las proteínas terapéuticas (independientemente de su condición de innovador o competidor) tienen la capacidad de generar respuestas inmunes frente a esta, y hacia proteínas semejantes o a formulaciones de las mismas y a inducir eventos adversos clínicos inmunológicamente relacionados que pueden afectar la eficacia o seguridad, se debe tener en cuenta las particularidades de PGR establecidas en las Resoluciones 4490 de 2016 y 553 de 2017 y las que la modifiquen o sustituyan.

5.2.8.1 Identificación de problemas de seguridad en la presentación inicial del PGR

Esta sección del PGR debe contener la identificación inicial de problemas de seguridad y se espera que se complete con la presentación inicial de un PGR, ya sea en el momento de la solicitud de autorización de comercialización inicial o posterior a la autorización (para productos aprobados que anteriormente que no tienen un PGR).

Se espera que esta sección no cambie después de la aprobación del PGR inicial.

5.2.8.2 Riesgo considerado importante para su inclusión en la lista de preocupaciones de seguridad y Riesgo no considerado importante para su inclusión en la lista de preocupaciones de seguridad

- a) En esta sección de PGR, se debe resumir y discutir la siguiente información:
Seriedad del riesgo;
- b) Frecuencia de riesgo;
- c) Impacto de los riesgos en el riesgo-beneficio.

Para los riesgos que no se toman como preocupaciones de seguridad, la información se puede agrupar para no incluirlos como preocupaciones de seguridad.

5.2.8.3 Nuevas preocupaciones de seguridad y reclasificación con la presentación de un PGR actualizado

En la etapa posterior a la autorización, se espera que los nuevos riesgos identificados y potenciales del producto se presenten en la sección de seguridad del expediente (con, por ejemplo, evaluación de señal, evaluación periódica del riesgo-beneficio o procedimientos de variaciones de seguridad) junto con una evaluación sobre si los riesgos se deben considerar importantes e incorporarse en la especificación de seguridad en el PGR. Esta discusión no debe duplicarse en el PGR, pero los detalles de cualquier nuevo riesgo importante identificado o potencial deben incluirse en la sección "Detalles de los riesgos identificados importantes y riesgos potenciales importantes e información faltante".

Cuando un riesgo identificado importante, un riesgo potencial importante o una información faltante, se vuelve a clasificar o eliminar, se debe proporcionar una justificación en esta sección de PGR, con la referencia apropiada a los datos de seguridad

5.2.8.4 Detalles de los riesgos identificados importante y riesgos potenciales importante e información faltante

Para los PGR que contienen múltiples productos, si hay diferencias significativas entre los productos es apropiado aclarar qué preocupaciones de seguridad se relacionan con qué producto. Esta sección del PGR se aplica a todas las etapas del ciclo de vida del producto.

5.2.8.5 Presentación de los datos de riesgos identificados importantes y de riesgos potenciales importantes

- a) Tipo de riesgo;
- b) Nombre del riesgo (usando los términos de MedDRA cuando sea apropiado);
- c) Mecanismo potencial;
- d) Fuente(s) de evidencia y fuerza de la evidencia (es decir, la base científica para sospechar la asociación);
- e) Caracterización del riesgo, por ejemplo: frecuencia, riesgo absoluto, riesgo relativo, gravedad, reversibilidad, resultados a largo plazo, impacto en la calidad de vida;
- f) Factores de riesgo y grupos de riesgo (incluidos factores del paciente, dosis, período de riesgo, factores aditivos o sinérgicos);
- g) Capacidad de prevención (es decir, previsibilidad de un riesgo; si se han identificado factores de riesgo que pueden minimizarse mediante actividades de minimización de riesgos rutinarias o adicionales distintas de la comunicación general utilizando el inserto e IPP; posibilidad de detección en una etapa temprana que podría mitigar la gravedad);
- h) impacto en el equilibrio riesgo-beneficio del producto;
- i) Impacto en la salud pública (por ejemplo, riesgo absoluto en relación con el tamaño de la población objetivo y, en consecuencia, el número real de individuos afectados, o el resultado general a nivel de la población).

5.2.8.6 Presentación de los datos de la información faltante

- a) Nombre de la información faltante (usando los términos de MedDRA cuando sea apropiado).
- b) Evidencia de que el perfil de seguridad puede ser diferente al de la población objetivo general.
- c) Descripción de una población que necesita una caracterización adicional, o descripción del riesgo previsto en la población no estudiada, según corresponda.

5.2.9 Módulo SVIII. Resumen de los problemas de seguridad

En este módulo PGR, se debe proporcionar una lista de problemas de seguridad con las siguientes categorías:

- a) Riesgos identificados importantes;
- b) Riesgos potenciales importantes;
- c) Información faltante.

5.3 PARTE III. PLAN DE FARMACOVIGILANCIA

El propósito del plan de farmacovigilancia, es presentar una descripción general y discutir cómo el solicitante / titular del registro sanitario planea caracterizar aún más las preocupaciones de seguridad presentados en las especificaciones de seguridad. Proporciona un plan estructurado para:

- a) Investigar si un riesgo potencial se puede confirmar como riesgo identificado o si es refutado.
- b) Mayor caracterización de las preocupaciones de seguridad, incluyendo severidad, frecuencia y factores de riesgo.
- c) Definir estrategias para la caracterización de la información faltante.
- d) Medición de la efectividad de las medidas de minimización de riesgos.

Continuación de la Resolución "Por la cual se expide la guía para la elaboración de planes de gestión de riesgo de medicamentos"

Todo esto no incluye las acciones destinadas a reducir, prevenir o disminuir riesgos, esto se debe detallar en la Parte V del PGR.

El plan de farmacovigilancia debe estar enfocado en los problemas de seguridad resumidos en las especificaciones de seguridad y deben ser proporcionales a los beneficios y los riesgos del producto.

Las actividades de Farmacovigilancia pueden dividirse entre actividades rutinarias y adicionales de farmacovigilancia.

5.3.1 Actividades de farmacovigilancia de rutina

La farmacovigilancia de rutina son el conjunto de las actividades principales/mínimas requeridas para todos los productos medicinales. La detección de señales, la cual es parte de la farmacovigilancia de rutina, es un elemento importante para la identificación de nuevos riesgos para todos los productos.

El Invima puede hacer recomendaciones para realizar actividades específicas relacionadas con la recolección, recopilación, evaluación y notificación de informes espontáneos de reacciones adversas que difieren de los requisitos normales para la farmacovigilancia de rutina. Si estas recomendaciones incluyen el registro de pruebas (incluso en un formato estructurado) que formarían parte de la práctica clínica habitual para un paciente que experimenta la reacción adversa, entonces este requisito aún se consideraría de rutina. Sin embargo, si la recomendación incluye el envío de muestras de tejido o sangre a un laboratorio específico (por ejemplo, para pruebas de anticuerpos) que está fuera de la práctica clínica habitual, esto constituiría una actividad de farmacovigilancia adicional.

Esta sección del PGR debe describir solo las actividades de farmacovigilancia de rutina más allá de los informes de reacciones adversas y la detección de señales.

5.3.1.1 Cuestionarios específicos de seguimiento de reacciones adversas

Cuando un solicitante / titular de registro sanitario solicite o planifique utilizar cuestionarios específicos para obtener información estructurada sobre sospechas de reportes de reacciones adversas de interés especial, el uso de estos materiales se debe describir en la sección de actividades de Farmacovigilancia de rutina y las copias de estos formularios deben se deben proporcionar en la Parte VII del PGR.

Sin perjuicio de la originalidad del formato del (los) cuestionario (s), es de interés para la salud pública que los cuestionarios utilizados por diferentes solicitantes / titulares de registros sanitarios para el mismo evento adverso se mantengan lo más similares posible, con el fin de entregar un mensaje coherente y proporcionar datos útiles para el análisis de los reportes, que son relevantes para las decisiones regulatorias al tiempo que disminuye la carga para los profesionales de la salud. Por lo tanto, se recomienda a los titulares de registros sanitarios que compartan el contenido de su (s) cuestionario (s) a solicitud de otros titulares de registros sanitarios.

5.3.1.2 Otras formas de actividades de Farmacovigilancia de rutina

La descripción de las otras formas de actividades de Farmacovigilancia de rutina se debe incluir en esta sección, por ejemplo, revisiones acumulativas de eventos adversos de interés.

5.3.2 Actividades de farmacovigilancia adicional

El solicitante / titular de registro sanitario debe enumerar en esta sección de PGR las actividades de Farmacovigilancia adicionales planificadas, detallando qué información se espera obtener, lo que puede llevar a una consideración más informada del balance riesgo-beneficio.

Las actividades de farmacovigilancia adicionales son actividades de farmacovigilancia que no se consideran rutinarias. Pueden ser estudios no clínicos, ensayos clínicos o estudios no intervencionistas. Los ejemplos incluyen el seguimiento a largo plazo de pacientes de la población de ensayos clínicos o un estudio de cohorte para proporcionar una caracterización adicional de la seguridad a largo plazo del medicamento.

Los estudios en el plan de farmacovigilancia tienen como objetivo identificar y caracterizar los riesgos, recopilar más datos cuando faltan áreas de información, o evaluar la efectividad de actividades adicionales de minimización de riesgos. Deben relacionarse con las preocupaciones de seguridad identificadas en las especificaciones de seguridad, ser factibles y no deben incluir ningún elemento de naturaleza promocional.

Los estudios en el plan de farmacovigilancia deben diseñarse y realizarse de acuerdo con la legislación vigente.

Los protocolos de estudio deben incluirse para evaluación en una actualización del PGR solo cuando los estudios están incluidos en el plan de farmacovigilancia y la presentación de los protocolos ha sido solicitada por la autoridad competente. Los protocolos revisados y aprobados para estudios en el plan de farmacovigilancia deben proporcionarse en la Parte VII del PGR.

Los hitos para la presentación de protocolos e informes finales del estudio al Invima deben incluirse para todos los estudios en el plan de farmacovigilancia.

Es posible que se requieran otros estudios en el PGR para investigar un problema de seguridad, o para evaluar la efectividad de las actividades de minimización de riesgos.

Los estudios planeados para el producto innovador también deberían realizarse para los productos farmacéuticos multifuente, de acuerdo al perfil de seguridad actualizado del innovador. Cuando corresponda, se alienta a los titulares de autorizaciones de comercialización a establecer un PASS conjunto, por ejemplo, en el caso de registros o cuando una referencia haya dado como resultado un PASS impuesto para todos los medicamentos autorizados que contengan una sustancia nombrada en una indicación específica.

5.4 PARTE IV. PLANES PARA ESTUDIOS DE EFECTIVIDAD POST-COMERCIALIZACIÓN

Esta parte del PGR debe incluir una lista de estudios de efectividad posteriores a la autorización. Si no se requieren tales estudios, PGR Parte IV puede dejarse vacío.

5.5 PARTE V. MEDIDAS DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS

La Parte V del PGR debe proporcionar detalles de las medidas de minimización de riesgos que se tomarán para reducir los riesgos asociados en las preocupaciones de seguridad respectivas.

Para sustancias activas donde hay productos individuales con diferentes indicaciones o poblaciones objetivo, puede ser apropiado tener un plan de minimización de riesgos específico para cada producto.

La necesidad de continuar con las medidas de minimización de riesgos debe revisarse a intervalos regulares y debe evaluarse la efectividad de las actividades de minimización de riesgos (ver sección "Evaluación de la efectividad de las actividades de minimización de riesgos").

5.5.1 Actividades de minimización de riesgos de rutina

Las actividades de minimización de riesgos de rutina son las que se aplican a todos los medicamentos, y están relacionadas con:

- a) Información para prescribir - IPP.
- b) Etiquetado.
- c) Inserto.
- d) Tamaño del empaque.
- e) Las condiciones de comercialización de un medicamento.

Incluso la prescripción en sí misma puede desempeñar un papel importante para minimizar el riesgo del producto.

5.5.1.1 Información para prescribir – IPP e inserto

La información para prescribir y el inserto son herramientas importantes para la minimización del riesgo, ya que constituyen una forma controlada y estandarizada para informar a los profesionales de la salud y a los pacientes sobre el medicamento.

Ambos materiales proporcionan recomendaciones de minimización de riesgos de rutina; sin embargo, hay dos tipos de mensajes que la IPP y el inserto pueden proporcionar:

- a) **Mensajes rutinarios de comunicación de riesgos:** Estos mensajes comunican a los profesionales de la salud y a los pacientes los efectos no deseados del medicamento, de modo que se pueda tomar una decisión informada sobre el tratamiento.
- b) **Actividades rutinarias de minimización de riesgos que recomiendan medidas clínicas específicas para abordar el riesgo:** Los mensajes y recomendaciones de advertencia y precaución en la ficha técnica incluirán información sobre cómo abordar el riesgo del producto, por ejemplo:
 - i. Realizar una prueba antes del inicio del tratamiento.
 - ii. Seguimiento de los parámetros de laboratorio durante el tratamiento.
 - iii. Monitoreo de signos y síntomas específicos.
 - iv. Ajustar la dosis o suspender el tratamiento cuando se observan eventos adversos o cambian los parámetros de laboratorio.
 - v. Realizar un procedimiento de lavado después de la interrupción del tratamiento.
 - vi. Proporcionar recomendaciones de anticoncepción.
 - vii. Prohibir el uso de otros medicamentos mientras toma el producto.
 - viii. Tratar o prevenir los factores de riesgo que pueden conducir a un evento adverso del producto.
 - ix. Recomendar un seguimiento clínico a largo plazo para identificar eventos adversos tardíos en etapas tempranas.

5.5.1.2 Tamaño del envase

Dado que cada tamaño de envase está específicamente autorizado para un medicamento, planificar el número de "unidades de dosificación" dentro de cada envase y el rango de tamaños de envase disponibles puede considerarse una forma de actividad de gestión de riesgos de rutina. En teoría, controlar el número de "unidades de dosificación" debería significar que los pacientes necesitarán ver a un profesional de la salud a intervalos definidos, lo que aumenta la oportunidad de realizar pruebas y reducir el tiempo que un paciente está sin revisión. En casos extremos, se puede considerar la disponibilidad de unidades en un solo tamaño de envase para tratar de vincular la prescripción con la necesidad de revisión.

Un tamaño de envase pequeño también puede ser útil, especialmente si se cree que una sobredosis o un desvío son riesgos importantes.

5.5.1.3 Condiciones de comercialización de un medicamento

Controlar las condiciones bajo las cuales un medicamento puede estar disponible puede reducir los riesgos asociados con su uso o mal uso.

El registro sanitario debe incluir detalles de cualquier condición o restricción impuesta en el suministro o el uso del medicamento, incluidas las condiciones bajo las cuales un medicamento puede ponerse a disposición de los pacientes. Esto se conoce comúnmente como las "Condiciones de comercialización" de un medicamento. Por lo general, incluye información sobre si el medicamento está o no sujeto a prescripción médica. También puede restringir dónde se puede administrar el medicamento (por ejemplo, en un hospital) o quién lo puede prescribir (por ejemplo, un especialista).

Para los mecanismos de comercialización autorizados para un medicamento, deberá cumplirse con lo dispuesto en la normatividad vigente.

5.5.2 Actividades adicionales de minimización de riesgos

Solo se deben sugerir actividades adicionales de minimización de riesgos cuando sea esencial para el uso seguro y efectivo del medicamento. Si se proponen actividades adicionales de minimización de riesgos, se deben detallar y proporcionar una justificación de por qué son necesarias. La necesidad de continuar con tales medidas debe revisarse periódicamente.

Cuando corresponda, los mensajes clave de las actividades adicionales de minimización de riesgos deben proporcionarse en la Parte VII del PGR

5.5.3 Evaluación de la efectividad de las actividades de minimización de riesgos

Cuando se actualiza el PGR, el plan de minimización de riesgos debe incluir una discusión sobre el impacto de las actividades adicionales de minimización de riesgos.

Se debe incluir una discusión sobre los resultados de cualquier evaluación formal (es) de las actividades de minimización de riesgos cuando estén disponibles. Si una estrategia de minimización de riesgos en particular resulta ineficaz o está causando una carga excesiva o indebida para los pacientes o el sistema de atención médica, entonces se deben considerar actividades alternativas. El titular de la autorización de comercialización debe comentar en el PGR si se necesitan actividades de minimización de riesgos adicionales o diferentes para cada problema de seguridad o si, en su opinión, las medidas de minimización de riesgos (adicionales) pueden eliminarse (por ejemplo, cuando las medidas de minimización de riesgos se han convertido en parte de la clínica habitual).

Si la autoridad competente exige o impone un estudio para evaluar la efectividad de las actividades de minimización de riesgos, el estudio debe incluirse en el plan de farmacovigilancia, Parte III del PGR.

5.5.4 Plan de minimización de riesgos.

En esta sección del PGR sobre el plan de minimización de riesgos, para cada preocupación de seguridad en las especificaciones de seguridad, se debe proporcionar la siguiente información:

- a) Actividades rutinarias de minimización de riesgos, que incluyen detalles sobre si solo se prevé la inclusión en la IPP e inserto, o si se proponen otras actividades rutinarias de minimización de riesgos.
- b) Actividades adicionales de minimización de riesgos (si las hay), incluidos objetivos individuales y justificación de por qué es necesario, y cómo se medirá su efectividad.

5.5.5 Resumen de las medidas de minimización de riesgos.

Se debe proporcionar una tabla que enumere las actividades de minimización de riesgos de rutina y adicionales por preocupación de seguridad en esta sección del PGR (por ejemplo,

el número de sección de la IPP donde el riesgo aparece, la lista de materiales educativos). Se debe incluir un resumen de las actividades de farmacovigilancia adicionales.

5.6 PARTE VI. RESUMEN DEL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS

El público objetivo de los resúmenes del PGR es muy amplio. Para garantizar que el resumen pueda satisfacer las diferentes necesidades, debe redactarse y presentarse claramente, utilizando un enfoque de lenguaje sencillo. Sin embargo, esto no significa que se deban evitar los términos técnicos. El documento debe explicar claramente su propósito y cómo se relaciona con otra información, en particular la IPP, el inserto y el etiquetado.

El resumen de la parte VI del PGR debe ser coherente con la información presentada en los módulos SVII, SVIII y RMP parte III, IV y V de la parte II del PGR. Debe contener la siguiente información:

- a) El medicamento y para qué está autorizado.
- b) Resumen de preocupaciones de seguridad e información faltante.
- c) Medidas de minimización de riesgos rutinarias y adicionales.
- d) Actividades adicionales de farmacovigilancia.

El resumen del PGR debe actualizarse cuando se introducen cambios importantes en el PGR completo. Los cambios deben considerarse importantes si se relacionan con lo siguiente:

- a) Nuevos riesgos importantes identificados o potenciales, o bien cambios importantes o eliminación de un problema de seguridad.
- b) Inclusión o eliminación de medidas de minimización de riesgos adicionales o actividades rutinarias de minimización de riesgos que recomiendan medidas clínicas específicas para abordar el riesgo.
- c) Cambios importantes en el plan de farmacovigilancia (por ejemplo, adición de nuevos estudios o finalización de estudios en curso).

Se debe describir un resumen con los cambios del PGR a través del tiempo. Es importante mencionar que el resumen del PGR estará disponible en la página web del Invima, con el fin de que sea consultado por el público objetivo.

5.7 PARTE VII. DOCUMENTOS ADICIONALES

Para complementar la información del Plan de Gestión de Riesgos el Invima podrá solicitar la presentación de los siguientes documentos:

- a) Resumen de los ensayos clínicos Fase IV y otros estudios realizados.
- b) Protocolos de estudios propuestos o en desarrollo en el plan de Farmacovigilancia.
- c) Cuestionario de Seguimiento a Eventos adversos específicos.
- d) Resumen de los resultados de los estudios establecidos en el plan de Farmacovigilancia.
- e) Detalles de las actividades minimización de riesgo adicionales propuestas.
- f) Borrador de la información propuesta para ser incluida en el material educativo entregado a los profesionales de la salud y a los pacientes.
- g) Inserto e información para prescribir cuando formen parte de las medidas de minimización de riesgo referidas en el plan.
- h) Otra información relevante.

6. BIBLIOGRAFIA

- European Medicines Agency. (2014). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module V – Risk management systems (Rev 2).
- European Medicines Agency. (2014). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module V – Risk management systems (Rev 1).
- European Medicines Agency. (2014). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Annex I – Definitions (Rev 4).

Continuación de la Resolución "Por la cual se expide la guía para la elaboración de planes de gestión de riesgo de medicamentos"

- Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile. (2013). Instructivo de farmacovigilancia para la elaboración de los planes de manejo de riesgos elaborado por el departamento.
- Medical Dictionary for Regulatory Activities. (2019). Guía Introductoria para la Versión 22.1 de MedDRA.

BORRADOR