

Disposición ANMAT N° 513/2019

VISTO la Ley 16.463, los Decretos Nros. 9763/64, 150/92 (t.o. 1993), y 815/82 y sus normas modificatorias y complementarias, los Decretos Nros. 434/16 y 891/17 y el EX-2019-02584868-APN-ANMAT#MSYDS de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO

Que el artículo 2° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993), reglamentario de la Ley de Medicamentos N° 16.463, establece que la comercialización de especialidades medicinales o farmacéuticas en el mercado local estará sujeta a la autorización previa de la autoridad sanitaria nacional y que las especialidades medicinales o farmacéuticas autorizadas para su expendio en el mercado nacional serán las inscriptas en un registro especial.

Que esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA, en su carácter de organismo descentralizado que funciona en la órbita de la SECRETARÍA DE REGULACIÓN Y GESTIÓN SANITARIA de la SECRETARÍA DE GOBIERNO DE SALUD del MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL tiene la atribución, de acuerdo con lo establecido en el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios, de autorizar, certificar, inscribir y registrar en cumplimiento de las disposiciones pertinentes, las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, y medicamentos, los cuales, luego de su inscripción, se incorporan al Registro de Especialidades Medicinales (REM) al que hace referencia el citado artículo 2º del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) y el cual está a cargo de esta Administración Nacional.

Que el artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) establece que sus disposiciones se aplicarán a los casos de solicitudes de inscripción al registro de especialidades medicinales a elaborarse en nuestro país y aquellas a importarse de Países incluidos en el Anexo II que resulten similares a otras ya inscriptas en el Registro; y a solicitudes de registro de especialidades medicinales a elaborarse en nuestro país, autorizadas para su consumo público en al menos uno de los países que integran el Anexo I aun cuando se tratara de una novedad dentro del registro de la autoridad sanitaria.

Que por una parte, luego de la inscripción de la especialidad medicinal en el REM, y de acuerdo con lo prescripto por la Disposición ANMAT N° 5743/09, debe iniciarse el trámite de primer lote a fin de solicitar la autorización de comercialización y una verificación técnica consistente en la constatación de los métodos de control, elaboración, ensayos de estabilidad y capacidad operativa.

Que conforme al artículo 3º de la Disposición ANMAT N° 5743/09, se establece que a los efectos de la realización de la verificación técnica previa a la comercialización, el titular del registro debe comunicar fehacientemente a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o control de calidad del primer lote importado a comercializar con una antelación mínima de quince (15) días corridos.

Que por otra parte, el marco legislativo internacional prevé mecanismos para la cancelación de aquellos registros sanitarios de medicamentos que no se comercialicen.

Que asimismo el mantenimiento de certificados autorizantes que no se comercializan supone una fuerte carga administrativa para este Organismo que no se refleja en beneficio para la población.

Que en ese sentido, el artículo 2º del Decreto N° 815/1982, establece que los medicamentos que se autoricen, deberán elaborarse y lanzarse a la venta, en sus distintas formas farmacéuticas, envases y contenidos autorizados, dentro de los ciento ochenta (180) días de la fecha en que se expida el certificado respectivo.

Que con la finalidad de optimizar los recursos del Estado en beneficio de la comunidad, se hace necesario armonizar, de manera gradual, los plazos entre la inscripción en el REM, la verificación técnica previa a la comercialización y el lanzamiento a la venta de los medicamentos autorizados.

Que por otra parte, el Decreto N° 434 del 1 de marzo de 2016 aprobó el Plan de Modernización del Estado como el instrumento mediante el cual se definen los ejes centrales, las prioridades y los fundamentos para promover las acciones necesarias orientadas a convertir al Estado en el principal garante de la transparencia y del bien común.

Que en consecuencia, en ese marco se planteó la necesidad de iniciar un proceso de modificación y simplificación de normas aplicables a fin de brindar una respuesta rápida y transparente a los requerimientos del ciudadano.

Que a esos fines se dictó el Decreto N° 891/17 por el que se aprobaron BUENAS PRÁCTICAS EN MATERIA DE SIMPLIFICACIÓN aplicables para el funcionamiento del Sector Público Nacional y el dictado de la normativa y sus regulaciones.

Que el artículo 3º del citado Decreto estableció que el Sector Público Nacional debe velar por el dictado de normas simples, claras, precisas y de fácil comprensión, siendo necesario confeccionar textos actualizados de las normas regulatorias y de las Guías de los trámites a su cargo.

Que en ese contexto se advirtió la necesidad de introducir cambios tendientes a la obtención de un mayor perfeccionamiento en el procedimiento de inscripción en el REM de productos encuadrados en los términos del artículo 3º del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para especialidades medicinales con Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) de origen sintético y semisintético que no requieran demostración de Bioequivalencia y/o Biodisponibilidad.

Que, además, sobre la base de la experiencia adquirida, y con el objetivo de dar mayor transparencia, eficacia y agilidad a los procedimientos administrativos involucrados, se ha elaborado una "Guía para la Evaluación de solicitud de inscripción en el REM, encuadrada en el artículo 3º del Decreto 150/92 (t.o.1993), de especialidades medicinales con Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) de origen sintético y/o semisintético que no requieran demostración de Bioequivalencia y/o Biodisponibilidad".

Que en el marco expuesto, las medidas que contiene la presente disposición están dirigidas a la mejora del proceso técnico-administrativo de gestión, desde la perspectiva de la Administración y de la industria regulada, con la finalidad de ampliar las bases de interacción y cooperación que todo proceso sanitario requiere para ser efectivo.

Que en ese sentido, la presente norma, además de incorporar una mejora al proceso técnico-administrativo de gestión, constituye una acción concreta tendiente a profundizar las medidas

orientadas a la evaluación continua de la calidad y seguridad de las especialidades medicinales inscritas en el REM.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección General de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- La solicitud de inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), encuadrada en los términos del artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993), de especialidades medicinales, con Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) de origen sintético y/o semisintético, que no requieran demostración de Bioequivalencia y/o Biodisponibilidad”, se registrará por el procedimiento que, como Anexo I (IF-2019-02757730-APN-ANMAT#MSYDS), forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2°.- Apruébase la “Guía para la Evaluación de solicitud de inscripción en el REM, encuadrada en el artículo 3° del Decreto 150/92 (t.o.1993), de especialidades medicinales con Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) de origen sintético y/o semisintético que no requieran demostración de Bioequivalencia y/o Biodisponibilidad”, que como Anexo II (IF-2019- IF-2019-02760449-APN-ANMAT#MSYDS), forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 3°.- Los titulares de productos que se inscriban según el procedimiento establecido en el artículo 1° de la presente disposición, dispondrán de un plazo máximo de 30 días hábiles administrativos para solicitar la verificación de primer lote y 35 días hábiles administrativos para completar el procedimiento de autorización de comercialización. Al vencimiento de los plazos referidos, debe encontrarse finalizado y aprobado el trámite de verificación técnica previsto en la Disposición ANMAT N° 5743/09.

Los plazos comenzarán a correr a partir del primer día hábil administrativo siguiente al de la notificación al interesado del acto administrativo de inscripción de la especialidad medicinal.

ARTÍCULO 4°.- Los titulares de los productos que cuenten con la autorización prevista en el artículo precedente, y a partir del primer día hábil administrativo siguiente al de la firma del acta con informe técnico favorable, dispondrán de un plazo máximo de 180 días hábiles administrativos para realizar la puesta en el mercado de dicho producto y comunicar a la Administración su efectiva comercialización.

Cuando la elaboración y comercialización tenga como único fin la exportación, se deberá comunicar a la autoridad sanitaria tal condición.

ARTÍCULO 5°.- Cuando el titular del producto no diera cumplimiento a lo dispuesto en los artículos 3° y 4° de la presente disposición, se procederá a dar de baja el registro sin más trámite a través del dictado del acto administrativo pertinente.

ARTÍCULO 6º.- El titular de todo producto inscripto en el REM, encuadrado en los términos del artículo 3º del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para especialidades medicinales con Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) de origen sintético y/o semisintético que no requieran demostración de Bioequivalencia y/o Biodisponibilidad, cuya comercialización efectiva hubiera sido discontinuada a la entrada en vigencia de la presente disposición, dispondrá de un plazo máximo de 180 días hábiles administrativos, conforme el artículo 4º del presente acto, para realizar la puesta en el mercado de dicho producto y comunicar a la Administración su efectiva comercialización.

En caso de incumplimiento se procederá a dar de baja el registro sin más trámite que el dictado del acto administrativo pertinente.

ARTÍCULO 7º.- A partir de la entrada en vigencia del presente acto y para los supuestos previstos en el artículo 1º de la presente disposición no resultará de aplicación el procedimiento establecido en la Disposición ANMAT N° 680/2013.

ARTÍCULO 8º.-Déjase sin efecto la Disposición N° 3962/2017.

ARTÍCULO 9º.- La presente disposición entrará en vigencia a los 60 días hábiles administrativos a partir de su publicación en el Boletín Oficial.

ARTÍCULO 10º.- De forma

ANEXO I

El trámite de solicitud de inscripción en el REM se realizará a través de un sistema de gestión electrónica con firma digital al cual se podrá acceder a través de la *Página Web* de esta Administración Nacional.

Toda la documentación que se acompañe en el trámite tendrá carácter de Declaración Jurada y deberá ser firmada digitalmente por el Director Técnico y/o Co-Director Técnico, como así también por el Representante Legal y/o Apoderado de la firma solicitante, quienes, en tal carácter, serán responsables de la veracidad de la información ingresada en el Sistema.

PLAZOS

De acuerdo con lo establecido en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) a partir de la presentación de la solicitud de inscripción de la especialidad medicinal esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA deberá expedirse en un plazo de 120 días corridos.

El trámite podrá ser objetado (corte de plazo) por esta Administración Nacional, a través de las áreas intervinientes, suspendiéndose, en cada corte, el plazo establecido por el artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

La suspensión de los plazos comenzará a correr a partir del día hábil siguiente al de la notificación al interesado.

Una vez subsanada la observación, a partir del primer día hábil siguiente se reanudarán los plazos.

A los fines de dar respuesta a los cortes de plazo realizados por esta Administración, se aplicarán los plazos establecidos en el Artículo 1º, inciso e-4) de la Ley 19.549, bajo apercibimiento de que vencidos dichos plazos y sin mediar respuesta o con respuesta insuficiente, se procederá a realizar un nuevo corte de plazo, si correspondiera, o se procederá a dictar el acto administrativo denegatorio pertinente.

Todas las notificaciones serán realizadas a través del sistema de Gestión Documental Electrónica (GDE). A dichos efectos, se considerará notificado el primer día hábil siguiente al de la fecha de la notificación.

MODIFICACIONES DURANTE EL TRÁMITE

Durante el trámite no podrán introducirse modificaciones respecto de la información técnico-administrativa exigida por la normativa vigente técnica, salvo que las que fueran necesarias en función de los requerimientos que pudiera efectuar ésta Administración durante la evaluación del trámite.

SILENCIO DE LA ADMINISTRACIÓN

Vencido el plazo de 120 días corridos mencionado anteriormente para que esta Administración se expida, el interesado podrá requerir, por medio fehaciente, que en el término de 10 días corridos se emita el acto administrativo de autorización o denegatoria correspondiente.

DENEGATORIA

Las solicitudes de inscripción en el REM de una Especialidad Medicinal podrán ser denegadas en los siguientes supuestos no taxativos:

- Cuando la inscripción que se solicite, no corresponda al supuesto contemplado en el artículo 1º de la presente disposición.
- Cuando la relación beneficio-riesgo no sea favorable.
- Cuando no se justifique de manera suficiente la eficacia terapéutica.
- Cuando no se demuestre que el medicamento posee la composición cualitativa y cuantitativa declarada, o cuando no posea la calidad adecuada.
- Cuando la información y/o documentación provista por el solicitante resulte errónea, incumpla las normativas vigentes, resulte inconsistente y/o no se corresponda con lo declarado en el expediente de registro.
- Cuando los archivos adjuntados por el solicitante, ya sea en la presentación inicial o al momento de responder una observación, no contengan efectivamente la documentación que manifiesten contener.
- Cuando se produzca el vencimiento del/los plazo/s otorgado/s al solicitante para realizar una subsanación, y no se hubiera subsanado.
- En todos los casos en que esta Administración Nacional lo estime pertinente para salvaguardar la salud pública.

INICIO DEL TRÁMITE

A los fines de iniciar el trámite, el interesado deberá adjuntar la totalidad de la información y documentación establecida en el Artículo 3º del Decreto 150/1992 (t.o. 1993) teniendo en cuenta los lineamientos establecidos en la

"Guía para la Evaluación de solicitud de inscripción en el REM, encuadrada en el artículo 3° del Decreto 150/92 (t.o.1993), de especialidades medicinales con Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) de origen sintético y/o semisintético que no requieran demostración de Bioequivalencia y/o Biodisponibilidad" aprobada por la presente disposición.

Una vez ingresada la información y documentación correspondiente, el sistema asignará en forma automática un número de expediente con el cual podrá consultarse el estado del trámite en el Sistema de Expedientes de esta Administración, o en el sistema que en el futuro lo reemplace.

EVALUACIÓN DEL TRÁMITE

1-Una vez iniciado el trámite, se realizará la evaluación de la información técnico-administrativa en la UNIDAD DE EVALUACION que funcionará en el ámbito de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM) del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME).

A través de la SUB UNIDAD DE VALIDACION DE INFORMACIÓN TÉCNICA se realizará la verificación técnico-administrativa de la documentación en un plazo de 5 días corridos. En caso de existir observaciones, la DERM procederá al corte de plazo correspondiente. Si no se diera cumplimiento a lo requerido, se dictará el acto administrativo denegatorio pertinente.

Aprobada la evaluación referida en el párrafo precedente, el expediente será remitido a la SUB UNIDAD DE EVALUACION DE CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS (FARMACOLOGÍA, FÍSICOQUÍMICA, FARMACOTECNIA, CAPACIDAD

PRODUCTIVA y MICROBIOLOGÍA) que contará con un plazo de 60 días corridos para realizar la evaluación.

Realizadas las evaluaciones pertinentes y en caso de existir observaciones al trámite, la DERM realizará un corte de plazo que incluirá todas las observaciones efectuadas. Respondidas las observaciones, si el interesado adjuntara documentación y/o información insuficiente o no diera respuesta a lo requerido, la DERM efectuará un último corte de plazo. Si nuevamente no se diera cumplimiento a lo requerido, se dictará el acto administrativo denegatorio pertinente.

Aprobadas las evaluaciones previas, se dará intervención a la SUB UNIDAD DE EVALUACIÓN DE RÓTULOS Y PROSPECTOS Y PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO que contará con un plazo de 30 días corridos para efectuar la evaluación.

El trámite podrá ser observado por la DERM y respondidas las observaciones, si el interesado adjuntara documentación y/o información insuficiente o no se diera respuesta a lo requerido, la DERM efectuará un último corte de plazo. Si nuevamente no se diera cumplimiento a lo requerido, se dictará el acto administrativo denegatorio pertinente.

2-Emitidos los informes favorables de las Sub Unidades intervinientes, se remitirá el expediente a la Dirección del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) a los fines de realizar una evaluación integral en el plazo de 3 días corridos.

3-Cumplido lo establecido en el punto anterior, el expediente será remitido a la Dirección General de Asuntos Jurídicos donde se deberá realizar la evaluación del trámite en un plazo de 7 días corridos.

De verificarse el cumplimiento de los requisitos legales exigidos por la normativa aplicable, se emitirá el correspondiente dictamen favorable.

Si existieran observaciones, el trámite podrá ser objetado. Si el interesado adjuntara documentación insuficiente o no se diera respuesta a lo requerido, se dictará el acto administrativo denegatorio pertinente.

4-Con el dictamen de la Dirección General de Asuntos Jurídicos se dará intervención a la Secretaría Técnica de esta Administración, la que tendrá a su cargo la revisión del proyecto del acto administrativo a dictarse y contará con un plazo 10 días corridos para expedirse.

El proyecto podrá ser observado y deberá remitirse a la Unidad de Evaluación de la DERM y/o a la Dirección General de Asuntos Jurídicos según corresponda.

Subsanada la observación, la Secretaría Técnica realizará una nueva revisión.

5- Realizada la revisión del proyecto dispositivo, en un plazo de 5 días corridos se procederá a la suscripción del acto administrativo correspondiente mediante el cual se inscribirá la Especialidad Medicinal al registro correspondiente.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ANEXO I - PROCEDIMIENTO DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM POR
ART 3RO.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.15 15:58:49 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.01.15 15:58:50 -03'00'

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

INDICE

		Pág.
1.0	INTRODUCCIÓN	3
2.0	ANTECEDENTES NORMATIVOS	3
3.0	OBJETIVOS	4
4.0	ALCANCE	4
5.0	UNIDAD DE EVALUACIÓN	4
5.1	SUB UNIDAD DE VALIDACIÓN DE INFORMACIÓN TÉCNICA	5
5.1.1	Evaluación del encuadre o correspondencia con el procedimiento normativo invocado	5
5.1.2	Evaluación de evidencia de registro y/o comercialización	7
5.1.3	Evaluación de la fórmula cuali-cuantitativa propuesta	8
5.2	SUB UNIDAD DE EVALUACIÓN DE CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS	8
5.2.1	FARMACOLOGÍA	8
5.2.1.1	Fórmula cuali-cuantitativa	8
5.2.2	FÍSICOQUÍMICA	9
5.2.2.1	Excipientes presentes en la formulación	9
5.2.2.2	Control de calidad de los IFA presentes en la formulación	10
5.2.2.3	Control de calidad de producto terminado	12
5.2.2.4	Estudio de estabilidad de producto terminado	13
5.2.3	FARMACOTECNIA y CAPACIDAD PRODUCTIVA	14
5.2.3.1	Envases	15
5.2.3.2	Control de calidad de Producto Terminado	15
5.2.3.3	Estabilidad biofarmacéutica y de liberación	17
5.2.4	MICROBIOLOGÍA	18
5.3	SUB UNIDAD DE EVALUACIÓN DE RÓTULOS Y PROSPECTOS Y PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO	19
5.3.1	RÓTULOS Y PROSPECTOS	19
5.3.1.1	Requisitos mínimos para la presentación de los rótulos primarios (Etiquetas)	19
5.3.1.2	Requisitos para la presentación de los rótulos secundarios	19
5.3.1.3	Información que debe contener el prospecto	20
5.3.1.4	Información para el paciente	25
5.3.2	PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO (PGR)	29
5.3.2.1	Definición	29
5.3.2.2	Situaciones en las que será necesario	29
5.3.2.3	Estadios del PGR	30

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

5.3.2.4	Estructura del PGR	31
6.0	LISTADO DE PUNTOS A VERIFICAR	35
7.0	SIGLAS/ACRÓNIMOS	37

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

1.0 INTRODUCCIÓN

Las solicitudes de Inscripción al Registro de Especialidades Medicinales o Farmacéuticas, pueden incluir una diversidad de información que torna necesario unificar criterios para la presentación de la monografía correspondiente y su posterior evaluación por parte de la autoridad sanitaria.

Como consecuencia de ello, se elabora esta guía que contiene lineamientos generales a considerar para solicitar autorizaciones de inscripción de Especialidades Medicinales o Farmacéuticas con Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) de origen sintético y semisintético conforme al artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) que tramitan por los sistemas de gestión electrónica con firma digital adoptados por las Disposiciones ANMAT N° 680/13 y N° 6428/14.

Estos sistemas permitieron a los usuarios acceder a los beneficios de los adelantos tecnológicos, aceleraron el procedimiento técnico/administrativo vigente, eliminaron las barreras geográficas y favorecieron al proceso de despapelización implementado por el Estado.

2.0 ANTECEDENTES NORMATIVOS

Ley 16.463/64 y Decreto reglamentario N° 9763/64, Ley 24.766/96
Decreto N° 150/92 (t.o. 1993). Resolución MSyAS N° 34/95
Disposición ANMAT N° 5755/96 y su modificatoria N° 1646/97,
Disposiciones ANMAT N° 5904/96, N° 3185/99, N° 705/05, N° 5040/06 y su modificatoria 1746/07, N° 758/09, N° 5743/09, N° 7075/11, N° 7729/11, N° 753/12, N° 985/12, N° 5358/12, N° 680/13, N° 2574/13, N° 1918/13,

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

N° 6428/14, N° 6766/16, N° 3602/2018 ANMAT y su rectificatoria N° 3827/2018, N° 8398/18 y Circulares ANMAT N° 11/16 y N° 19/13.

La presente Guía debe considerarse siempre que no se establezcan otros requisitos como condición para conceder la autorización de registro del medicamento. Asimismo, debe ser complementada por los requerimientos de normativa específica aplicable a cada caso concreto.

3.0 OBJETIVOS

3.1 Armonizar los requisitos a ser presentados por el solicitante de registros de especialidades medicinales de origen sintético y semisintético sin requerimiento de demostración de bioequivalencia, conforme al artículo 3° del Decreto 150/92 (t.o. 1993), facilitando la evaluación de dichos productos y en consecuencia, evitar cortes de plazos relacionados con la presentación del trámite.

4.0 ALCANCE

Responsables de evaluar solicitudes de inscripción de especialidades medicinales y empresas reguladas que presenten trámites para el registro de especialidades medicinales de origen sintético y semisintético sin requerimiento de demostración de bioequivalencia, conforme al artículo 3° del Decreto 150/92 (t.o. 1993), que utilizan el Sistema de Gestión Electrónica con firma digital.

5.0 UNIDAD DE EVALUACIÓN

Estará conformada por Sub Unidades de evaluación que realizarán las actividades técnico-administrativas con los siguientes lineamientos generales.

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

5.1 SUB UNIDAD DE VALIDACIÓN DE INFORMACIÓN TÉCNICA

Al iniciar la evaluación de trámites presentados por artículo 3º del Decreto 150/92 (t.o. 1993), se deberá verificar si el laboratorio está habilitado como elaborador y/o importador de especialidades medicinales mediante el uso del legajo electrónico.

Asimismo, se deberá verificar el estado de situación relacionado con las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) de su propio establecimiento y de establecimiento contratado - cuando corresponda - conforme a la normativa aplicable.

En el caso de una solicitud de inscripción en el Registro de Especialidad Medicinal (REM) según el artículo 3º inciso e) del Decreto 150/92 (t.o. 1993), de un producto importado de Países incluidos en el Anexo II, se deberá verificar quién es el titular propuesto para la especialidad medicinal a registrarse:

- a) si el titular es el mismo laboratorio que se presenta.
- b) si el titular es laboratorio que se presenta como importador, deberá presentar la autorización como importador.
- c) si el titular se presenta en representación de una firma extranjera, deberá verificarse que se acompañó la constancia de representación debidamente legalizada y, en su caso, traducida por traductor público matriculado y legalizada por el Colegio de Traductores Públicos.

5.1.1 Evaluación del encuadre o correspondencia con el procedimiento normativo invocado

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

- Verificar si la presentación se ajusta a las definiciones de medicamento, principio activo, nombre genérico y especialidad medicinal o farmacéutica según el Art. 1° Dto. N° 150/92 (t.o. 1993).
- Evaluar el origen sintético y semisintético de cada IFA. Cuando los IFA utilizados en la elaboración de una especialidad medicinal requieren la aplicación de procesos tecnológicos de extracción, cristalización, purificación, entre otras operaciones unitarias, para obtener un IFA de calidad acorde a las exigencias de Farmacopea Argentina vigente y/o internacionalmente reconocidas, o bien de autoridades regulatorias de referencia, serán considerados en la categoría de Sintéticos o Semisintéticos.
- En el caso de los IFA de origen Biológico/Biotecnológico no deberá aplicarse la presente guía. Ver las Disposiciones ANMAT N° 7075/11, N° 7729/11, N° 705/05 y circular 19/13. Disposición ANMAT N° 3602/2018 y su rectificatoria Disposición ANMAT 3827/2018; excepto aquellos IFA de origen natural y/o biológico que se obtienen fundamentalmente mediante un proceso de síntesis química y cuyo control de calidad y evaluación se asemeja a la de un IFA sintético. Por ejemplo los antibióticos que provienen de fermentaciones microbianas.
- Cuando la especialidad medicinal esté compuesta por una asociación de principios activos de origen sintético/semisintético y otro de origen biológico, dichas especialidades medicinales serán evaluadas como producto biológico.

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

-Cuando la especialidad medicinal esté compuesta por una asociación de principios activos de origen sintético/semisintético y otro de origen herbario, se aplicará la presente guía.

- Requisitos establecidos para el encuadre de especialidades medicinales importadas de países de Anexo II, conforme al Art. 3ro - inciso e) del Decreto 150/92 (t.o. 1993):

- Deberá acompañarse un certificado de la autoridad sanitaria del país de origen Anexo II (Certificado del Producto Farmacéutico – CPP de sus siglas en inglés), emitido de conformidad a la Resolución W.H.A. 41.18.1988 de la Asamblea Mundial de la Salud, o la que la sustituya.
- La evidencia de comercialización efectiva de la especialidad medicinal deberá ser del mismo país de Anexo II que emite el CPP y presentar un similar farmacéutico inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM).
- La constancia de la elaboración de la especialidad medicinal a importar deberá ser de una planta situada, autorizada y declarada en el CPP del país de Anexo II emisor del Certificado.
- El certificado de Buenas Prácticas de Fabricación deberá ser aprobada por Entidades Gubernamentales de Países consignados en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) o por la autoridad sanitaria nacional (INAME-ANMAT)

5.1.2 Evaluación de evidencia de registro y/o comercialización

- Se deberá presentar la documentación requerida por Disposición ANMAT N° 2089/2018 o la que oportunamente la modifique o reemplace.

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

5.1.3 Evaluación de la fórmula cuali-cuantitativa propuesta

- Se deberán considerar las características de los componentes y los principios farmacotécnicos que influyen en la formulación, además de la seguridad/toxicidad de los principios activos, excipientes y del producto terminado.
- No se aceptará la inclusión de marcas comerciales de excipientes en la fórmula declarada, en cambio, se deberá desglosar según sus componentes, salvo aquellos casos de excipientes comerciales de uso habitual en la industria farmacéutica.

5.2 SUB UNIDAD DE EVALUACIÓN DE CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS (FARMACOLOGÍA, FÍSICOQUÍMICA, FARMACOTECNIA, CAPACIDAD PRODUCTIVA Y MICROBIOLOGÍA)

5.2.1 FARMACOLOGÍA

5.2.1.1 Fórmula cuali-cuantitativa

- La fórmula unitaria declarada deberá corresponderse con la descrita en el método de elaboración y en los documentos asociados (proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente), teniendo en cuenta la estequiometría cuando se emplean sales, solvatos y otras formas de expresión de los IFA. Además, cuando corresponda, se deberán informar las mermas esperadas durante el proceso de fabricación y detallar en el método de elaboración. Los solventes que se evaporan durante el proceso de elaboración, no deben ser incluidos en la fórmula cuali-cuantitativa. Por ejemplo, el agua utilizada en la elaboración de comprimidos por vía húmeda.

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

5.2.2 FÍSICOQUÍMICA

- Las condiciones de conservación, período de vida útil y envase primario para el producto terminado y/o forma farmacéutica reconstituida (en caso de corresponder condiciones de conservación y período apto para el uso del producto una vez abierto para presentaciones multidosis), deberán coincidir con lo declarado y realizado durante el estudio de estabilidad presentado en documentos asociados.

5.2.2.1 Excipientes presentes en la formulación

- En caso que se encuentren codificados en la edición vigente de Farmacopea Argentina o ediciones vigentes de farmacopeas internacionalmente reconocidas se deberá indicar la farmacopea y edición utilizada para su control de calidad. También, se aceptarán metodologías codificadas en las tres últimas ediciones de farmacopeas internacionalmente reconocidas. No será necesaria la presentación de la descripción ni la validación de dichas metodologías.

- En caso que no se encuentren codificados en farmacopeas vigentes, o cuando se presente un método analítico propio, el laboratorio deberá describir las metodologías de control de calidad completas con sus especificaciones.

- En caso que la formulación propuesta contenga lactosa (ya sea como lactosa o en una mezcla de excipientes), deberá ser indicado en el punto correspondiente del documento declarado por el regulado.

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

- Para excipientes que son mezcla de estos (por ejemplo: Opadry; Opaglos, etc.), deberán incluir en su metodología de control de calidad al menos un ensayo que permita asegurar que su composición se mantiene lote a lote.
- Toda validación del método analítico deberá estar a disposición de la autoridad sanitaria al momento de la inspección de primer lote.

5.2.2.2 Control de calidad de los IFA presentes en la formulación

- En caso que se encuentren codificados en la edición vigente de Farmacopea Argentina o ediciones vigentes de farmacopeas internacionalmente reconocidas, se deberá indicar qué farmacopea y edición se emplea para su control de calidad. En estos casos, la mención de la referencia bibliográfica indicará el cumplimiento del 100% de los ensayos y sus especificaciones. También, se aceptarán metodologías codificadas en las tres últimas ediciones de farmacopeas internacionalmente reconocidas. No será necesaria la presentación de la descripción ni la validación de dichas metodologías.
- En caso que no se encuentren codificados en farmacopeas vigentes, o cuando se presente un método analítico propio, el laboratorio deberá describir sus metodologías de control de calidad completas con sus especificaciones.
- En caso de moléculas novedosas, la autoridad sanitaria podrá solicitar certificado del proveedor de origen de la materia prima que indique los ensayos realizados con sus especificaciones.

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

- Toda validación del método analítico deberá estar a disposición de la autoridad sanitaria al momento de la inspección de primer lote.
- En el caso de la técnica analítica para la cuantificación de impurezas orgánicas, deberán declarar las impurezas más probables o tener en cuenta los criterios internacionales para especificar las impurezas desconocidas. En caso de corresponder, deberá describir la nomenclatura química para impurezas conocidas e indicar los atributos, límite de detección y cuantificación.
- Cuando el producto requiera la determinación del contenido de impurezas potencialmente genotóxicas, se deberá aportar toda la documentación indicada en la Disposición ANMAT N° 985/12 y sus modificatorias y complementarias.
- Si el IFA presentara polimorfismo, deberá incluir en la metodología de control de calidad ensayos que permitan caracterizar la forma polimórfica. Deberá indicar el polimorfo utilizado en la elaboración de producto terminado. Se debe justificar técnicamente que el polimorfo no afecta la biodisponibilidad del producto teniendo en cuenta la forma farmacéutica y el estado de agregación del activo.
- Si el IFA presentara pureza enantiomérica deberá describirse su metodología de control de calidad, con especificaciones. Asimismo, deberá demostrar que el método propuesto permita la separación entre isómeros.

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

- Si el IFA se encuentra contenido en una matriz de excipiente (por ejemplo metformina como DC 90), en la metodología de control de calidad se deberá incluir ensayo de identificación del IFA en la mezcla (por ejemplo mediante espectroscopia infrarroja), a fin de asegurar su composición lote a lote.
- Toda validación del método analítico deberá estar a disposición de la autoridad sanitaria al momento de la inspección de primer lote.

5.2.2.3 Control de calidad de producto terminado

- En caso que los productos terminados se encuentren codificados en las tres últimas ediciones vigentes de farmacopeas internacionalmente reconocidas, se deberá indicar qué farmacopea y edición se emplea para su control de calidad. En estos casos, la mención de la referencia bibliográfica indicará el cumplimiento del 100% de los ensayos y sus especificaciones. No será necesaria la presentación de la descripción ni la validación de dichas metodologías.
- En caso que los productos no se encuentren codificados en farmacopeas vigentes, o cuando se presente un método analítico propio, el laboratorio deberá describir sus metodologías de control de calidad completas con sus especificaciones. Asimismo, para el ensayo de valoración deberá demostrar especificidad frente a productos de degradación y placebo. Consecuentemente se deberán describir las condiciones utilizadas para obtener los productos de degradación.

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

- En caso que el producto contenga conservantes, la metodología de control de calidad deberá contemplar el ensayo de valoración de éstos con sus especificaciones.
- Toda validación del método analítico deberá estar a disposición de la autoridad sanitaria al momento de la inspección de primer lote.

5.2.2.4 Estudio de estabilidad de producto terminado

- Las condiciones de conservación para el producto terminado y/o forma farmacéutica reconstituida, deberán coincidir con lo declarado en el estudio de estabilidad presentado y en documentos asociados.
- El estudio de Estabilidad deberá realizarse sobre tres lotes piloto, acorde a los lineamientos descritos en la Farmacopea Argentina VII Ed. <1040>, farmacopeas internacionalmente reconocidas y/o lineamientos de ICH Guidelines Q1, o sus correspondientes modificatorias.
- El informe del estudio de Estabilidad deberá incluir: nombre del IFA y del producto, concentración y forma farmacéutica, condiciones de almacenamiento (temperatura, humedad, luz), período de vida útil propuesto, tiempos de muestreo (intervalos), identificación de lotes, cantidad requerida para el estudio completo, descripción del envase primario (características, tipo, etc.), tabla con resultados numéricos de los ensayos físicoquímicos indicativos de estabilidad, planillas de cálculos con el desvío estándar del método valoración, sustancias relacionadas, valoración de conservantes, entre otros que sean

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

requeridos. Se deberán aportar las conclusiones del análisis de los datos analíticos.

- De igual forma y cuando corresponda, se deberá presentar cuadro con resultados o valores reales obtenidos y fechas de análisis del producto reconstituido que avalen las condiciones de conservación y el período de vida útil propuesto en cada uno de los solventes indicados en el prospecto, para cada lote, en cada tiempo especificado.
- Deberán presentar, cuando corresponda, resultados de la prueba de simulación de uso para presentaciones multidosis que permitan determinar las condiciones de conservación y período apto para el uso del producto una vez abierto.
- Los datos analíticos y cromatogramas que dieron origen a los resultados obtenidos, deberán estar a disposición de la autoridad sanitaria al momento de la inspección de primer lote.

5.2.3 FARMACOTECNIA Y CAPACIDAD PRODUCTIVA

- Deberá presentar un esquema completo con las etapas más relevantes del proceso de elaboración del producto terminado e incluir un listado del equipamiento a utilizar en el lote productivo.
- Deberá presentar los controles de proceso para cada etapa productiva con sus respectivas especificaciones.

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

5.2.3.1 Envases

- Deberán cumplir con los requerimientos de FA VII Ed. o farmacopeas internacionales reconocidas para el envase propuesto, y también deberá demostrar su correcto desempeño durante la vida útil del producto según la forma farmacéutica presentada.

5.2.3.2 Control de calidad de Producto Terminado

- Deben efectuarse todos los ensayos que se encuentren codificados en las tres últimas ediciones vigentes de farmacopeas internacionalmente reconocidas, se deberá indicar qué farmacopea y edición se emplea para su control de calidad. En estos casos, la mención de la referencia bibliográfica indicará el cumplimiento del 100% de los ensayos y sus especificaciones. No será necesaria la presentación de la descripción ni la validación de dichas metodologías. Sin embargo, toda validación del método analítico deberá estar a disposición de la autoridad sanitaria al momento de la inspección de primer lote.

- Demostración de equivalencia farmacéutica correspondiente.

Para las formas farmacéuticas que se detallan a continuación se requerirán como mínimo los siguientes ensayos Farmacotécnicos:

1- Sólidas orales de liberación inmediata, prolongada o modificada:

- El ensayo de disolución/liberación, deberá ajustarse al método codificado en FA vigente, USP, BP, base de datos de métodos de disolución de FDA, o bien a un desarrollo propio siguiendo los lineamientos del capítulo USP <1092>

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

- Para comprimidos ranurados, el ensayo de uniformidad de unidades de dosificación deberá realizarse a partir del comprimido entero.
- 2- Solución oral: Aspecto - pH - Llenado mínimo - en caso de administrarse en gotas deberá realizarse el control de goteo.
- 3- Solución inyectable: Aspecto - pH - determinación de partículas extrañas - Osmolaridad (en caso de corresponder) - Volumen extraíble.
- 4- Solución oftálmica: Aspecto - pH - Osmolaridad (en caso de corresponder) - Control de goteo.
- 5- Soluciones parenterales de Gran volumen: se deberán seguir los lineamientos establecidos en las Disposiciones ANMAT N° 1149/97 y N° 11857/17, Aspecto - pH - Osmolaridad - Partículas (según FA vigente)
- 6- Suspensión oral: Aspecto (homogeneidad entre fases dispersa/dispersante) - pH - Densidad - Resuspendibilidad - Llenado mínimo - Test de disolución (en caso de estar codificado).
- 7- Suspensión inyectable: Aspecto - pH - Distribución de tamaño de partículas - Jeringabilidad - Inyectabilidad - Tiempo de reconstitución (en el caso que corresponda).
- 8- Suspensión oftálmica: Aspecto - pH - Distribución de tamaño de partículas
- 9- Spray nasal o vaporizador en solución: Aspecto - pH- uniformidad de peso de dosis - número de dosis (según rótulo).
- 10- Spray nasal o vaporizador en suspensión: Aspecto - pH- uniformidad de peso de dosis - número de dosis (según rótulo)- uniformidad de contenido de unidades de pulverización.
- 11- Aerosoles dosificadores: Contenido neto - pérdida anual - peso de dosis - número de dosis emitida - uniformidad de contenido -

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

uniformidad de contenidos de la dosis emitida (DUSA) - evaluación aerodinámica de las partículas o fracción respirable - distribución de tamaño de partículas.

- 12- Aerosoles de válvula continua: Contenido neto - velocidad de pérdida - ensayo de presión - caudal de válvula.
- 13- Pomadas, cremas, ungüentos , emulsiones de aplicación tópica: Aspecto - propiedades reológicas (viscosidad) - distribución de tamaño de partículas (si corresponde)
- 14- Pomadas, cremas, ungüentos oftálmicos: Aspecto - propiedades reológicas - distribución de tamaño de partículas - determinación de partículas extrañas o metálicas (si el envase es metálico).
- 15- Polvo granulado para suspensión extemporánea: Aspecto - facilidad de reconstitución y estabilidad física del reconstituido - pH del reconstituido.
- 16- Óvulos, supositorios, comprimidos vaginales: Aspecto, peso promedio - temperatura/tiempo de fusión (liposolubles) - tiempo de desintegración (hidrosolubles).
- 17- Formas farmacéuticas o sistemas de liberación complejos: deberán ajustarse a la normativa vigente, guías específicas de bibliografía internacionalmente reconocida.

5.2.3.3 Estabilidad biofarmacéutica y de liberación

- Deberán presentar los ensayos farmacotécnicos correspondientes llevados a cabo sobre lotes de producto envasados en su envase primario.

Deberá demostrarse que durante el período de vida útil propuesto, el producto cumple con las especificaciones de los ensayos de

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

disolución-liberación y los estudios galénicos y farmacotécnicos correspondientes. Se aceptaran en esta etapa valores incluidos en la Tabla de resultados.

5.2.4 MICROBIOLOGÍA

- Se deberá presentar técnica analítica de control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles y/o control de esterilidad para el producto terminado a registrar.

-El ensayo de aptitud y sus conclusiones deberán estar disponibles para la autoridad sanitaria al momento de la inspección de primer lote.

-Para los IFA con propiedades antimicrobianas demostradas o potenciales se deberá presentar el ensayo de aptitud de la técnica con sus resultados y conclusiones al momento del trámite de registro.

- Para las valoraciones microbiológicas, deberá presentar curva dosis respuesta, metodología analítica detallada y diseño estadístico utilizado. Se aceptará el diseño estadístico factorial 3+3 de rectas paralelas.

-La potencia de los antibióticos se expresa en "Unidades Internacionales o microgramos de actividad". En cada caso, la Unidad o microgramo de actividad se establece y define internacionalmente. No se debe asumir que la "Unidad Internacional" necesariamente se corresponda con los microgramos (peso) del antibiótico.

Ejemplo:

"Neomicina (como sulfato)...0,5 g/100 g" (expresión correcta);

"Sulfato de Neomicina...0,5 g/100 g" (expresión incorrecta).

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

5.3 SUB UNIDAD DE EVALUACIÓN DE RÓTULOS Y PROSPECTOS Y PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS

5.3.1 ROTULOS Y PROSPECTOS

5.3.1.1 Requisitos mínimos para la presentación de rótulos primarios (etiquetas).

Nombre del laboratorio

Nombre comercial* del producto y nombre genérico

Fecha de vencimiento

Número de Lote

En caso de inyectables, deberá contar con la información de vía de administración.

Modo de Conservación

(* En relación al nombre comercial del producto, se deberán considerar las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud - OMS - y lineamientos señalados en el "Preámbulo a las soluciones para la seguridad del paciente" ANEXO I de la Joint Commission International 2007. Asimismo, el ISMP (The Institute for Safe Medication Practices), señala recomendaciones sobre la terminología referida a nombres comerciales de medicamentos en su ANEXO III. Además se pueden considerar las Recomendaciones de otras Agencias Regulatorias).

5.3.1.2 Requisitos para la presentación de los rótulos secundarios

Nombre del laboratorio

Dirección del laboratorio

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

Nombre del Director técnico

Nombre comercial del producto y nombre genérico en igual tamaño y realce

Fórmula por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Contenido por unidad de venta

Fecha de vencimiento

Forma de conservación y condición de venta

Número de Lote

Leyendas, por ej.: Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado N°

Logo "sin TACC" si corresponde

Si el producto es importado: Nombre del Laboratorio elaborador y titular.

Industria (lo que corresponda)

5.3.1.3 Información que debe contener el prospecto

-Nombre comercial del producto y nombre genérico en igual tamaño y realce

-Forma farmacéutica

-Vía de administración

-Condición de venta

-Fórmula cuali-cuantitativa completa. Se deberá dar cumplimiento a disposiciones que determinan la expresión de los excipientes (por ej. expresión del contenido de alcohol). Para el caso de formas farmacéuticas líquidas, deberá incluir la equivalencia ml=gotas=mg o UI

-Acción terapéutica: Definida como la acción farmacológica destinada a la prevención, diagnóstico, y/o tratamiento de condiciones patológicas.

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

En caso de especialidades medicinales conteniendo un único principio activo y con carácter orientativo, podrá incluirse la descripción de la categoría correspondiente al cuarto nivel de la clasificación ATC.

-Indicaciones. Son la/s aplicación/es terapéutica/s de la/s acción/es farmacológicas que surgen de ensayos clínicos realizados según las buenas prácticas clínicas (GCP).

-Propiedades farmacológicas

- Clasificación Terapéutica ATC
- Mecanismo de acción
- Propiedades farmacocinéticas: solo datos farmacocinéticos de relevancia clínica

-Posología/Dosificación - Modo de administración. Debe incluir:

- Referencia exclusivamente a las indicaciones autorizadas.
- Dosis habituales incluyendo el intervalo en unidad de tiempo entre las mismas. Dosis máximas recomendadas.
- Duración del tratamiento. Vía de administración.

-Posología en poblaciones especiales (niños, ancianos, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, otras)

- Para el caso de los niños se colocará: mg/kg/día y mg/kg/dosis, así como la cantidad por toma.
- Modo o instrucciones de empleo: Método de preparación y conservación una vez preparado.

-Contraindicaciones. Incluir sólo aquellas contraindicaciones absolutas: Son las situaciones en las cuales la droga no debe ser utilizada porque el riesgo de su empleo excede claramente cualquier posible beneficio. Siempre debe incluir:

- La administración de la droga a pacientes en que se conoce la hipersensibilidad a la misma.

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

-Advertencias: Son los "avisos o llamados de atención" respecto a reacciones adversas serias y potencialmente peligrosas para la salud, que pueden ocurrir en condiciones normales de uso o en situaciones particulares. La inclusión de las mismas tiene por objeto advertir a los profesionales médicos acerca de la posibilidad de reacciones adversas graves. Se podrá requerir la colocación de un recuadro destacado convenientemente, de ciertos riesgos serios o problemas especiales que puedan conducir a la muerte o lesión severa.

-Precauciones: Son los cuidados especiales que se deben tener para evitar consecuencias indeseables que puedan resultar del uso de medicamentos, así como la información brindada por el médico al paciente para el uso seguro y eficaz de los mismos. Debe incluir, cuando corresponda:

- Identificación de las pruebas de laboratorio que sean de utilidad para el seguimiento de la respuesta o para diferenciar reacciones adversas posibles.
- Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias que puedan poseer efectos sinérgicos o antagónicos peligrosos.
- Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad. Deberá colocarse obligatoriamente cuando existan datos positivos al respecto.
- Embarazo: descripción que resuma e interprete los datos disponibles acerca de la posibilidad de desarrollar toxicidad para el producto de la concepción y estimar el potencial riesgo teratogénico. Cuando no se indica ni se contraindica debe incluir "Se recomienda su uso sólo cuando los beneficios superan los riesgos para el feto"
- Lactancia: Información acerca de la excreción del/los principio/s activo/s y/o sus metabolitos en la leche materna y sus posibles efectos sobre el lactante. Cuando no se indica ni se contraindica debe incluir "Se

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

deberá decidir si se suspende la lactancia o el uso del fármaco teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre”.

- Empleo en pediatría: Si el/los principio/s activo/s ha/n sido estudiado/s en adultos y los estudios en niños han sido insuficientes deberá indicarse: "La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida".

- Empleo en ancianos: Deberá figurar toda la información necesaria para el correcto empleo del medicamento en este grupo etario.

- Empleo en insuficiencias hepática y renal: Deberá figurar toda la información necesaria para el correcto empleo del medicamento en estas situaciones patológicas especiales.

-Reacciones adversas. Son los efectos no deseados, que puedan estar razonablemente asociados con el uso del/los principio/s activo/s. Pueden ser categorizadas por:

- Sistemas u órganos.

- Severidad e intensidad de la reacción, debiendo utilizarse la siguiente estratificación:

- Leves: Signos y síntomas fácilmente tolerados.

- Moderados: Interferencia en las actividades habituales.

- Severos: Todo evento que requiera internación, prolongue la internación y/o se asocie a anomalías congénitas, cáncer, daño permanente o muerte del paciente.

- Por frecuencia, debiendo utilizarse la siguiente estratificación o la clasificación utilizada por Agencias Regulatorias de alta vigilancia como FDA o EMA:

- Frecuente: Mayor del 10 %

- Ocasional: 1 % al 10 %

- Rara: Menor del 1 %

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

- Estudios clínicos: Solo aquéllos productos originales deben incluir un resumen. Estudios de los datos de eficacia que sustentan la/s indicación/es basados en ensayos clínicos realizados según las buenas prácticas clínicas (GCP)

-Sobredosificación. Son las manifestaciones clínicas observadas cuando el/los principio/s activo/s o sus metabolitos, se encuentran en el organismo en concentraciones superiores a las consideradas terapéuticas.

Debe incluir:

- Leyenda "Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

-Presentación/es. El número de unidades en cada envase debe estar acorde a la posología y a normativa específica (cuando corresponda)

-Condiciones de conservación y almacenamiento. Debe incluir:

- Rangos de temperatura en los que el medicamento permanece estable. Estos se deben corresponder con lo descripto y aprobado en el documento declarado por el regulado.

- Sensibilidad a la luz.

- Influencia de la humedad.

- Mantener fuera del alcance de los niños.

-Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.

-Número de certificado.

-Nombre del director técnico.

-Logo "sin TACC", si corresponde.

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

-Datos completos del laboratorio titular. Si se trata de productos importados, deberá incluir los datos de todos los elaboradores que intervienen en las diferentes etapas de elaboración (razón social y dirección completa).

5.3.1.4 Información para el paciente

-Requisitos generales:

Será escrito en lenguaje llano, suficientemente explicativo para la comprensión por parte de la población general.

No deberá inducir a la automedicación y en todo momento deberá contribuir a crear conciencia del papel del profesional en la prescripción del medicamento y facilitar la vigilancia de los resultados por parte del mismo.

Se titulará "Información para el paciente" y deberá incluirse en forma separada del prospecto para el profesional.

Debe incluir:

"Sírvese leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aún cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado)

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica", u otra condición de venta, según corresponda.

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

NOMBRE COMERCIAL

NOMBRE GENÉRICO (con su respectiva concentración)

FORMA FARMACÉUTICA

FORMA CUALITATIVA

1) ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto?

Se incluye la información del recuadro de advertencias.

2) ¿Qué es y para que se utiliza este producto?

Descripción simple y acotada de cuál es el principio activo o su grupo terapéutico y de la indicación.

No incluir diagnósticos, ni descripción detallada del mecanismo de acción.

3) ¿Qué es lo que debo saber antes de tomar XXX y durante el tratamiento?

Incluye

- ¿Quiénes no deben tomar/usar XXX?

Se incluyen sólo las contraindicaciones absolutas

- ¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar/usar XXX?

“Antes de tomar XXX/usar, dígame a su médico:

Si usted tiene problemas en....(hígado, riñón, corazón, etc.)

Si usted tiene otro problema de salud

Si usted tiene alguna alergia o tuvo alergias alguna vez

Si usted está embarazada o planea quedar embarazada

Si usted está amamantando

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

- ¿Puedo tomar XXX con otros medicamentos?

“Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. Ello incluye:

Medicamentos bajo receta

Medicamentos de venta libre

Suplementos a base de hierbas”

- 4) ¿Cómo debo tomar XXX?

“La vía de administración de este producto es.....”

En lugar de la posología recomendada, incluir esta recomendación general:

“Tome/use XXX exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración.

En caso que corresponda deberá detallarse la preparación del producto para administrarlo y la conservación del producto reconstituido/diluido, la cual deberá coincidir con lo indicado y aprobado en el documento declarado por el regulado.

Puede tomar/usar XXX con o sin alimentos

No consuma alcohol mientras se encuentra en tratamiento con XXX

No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de XXX sin consultar primero con su médico.

Si su hijo toma/usa XXX, el médico que lo atiende decidirá la forma farmacéutica y dosis correcta, según la edad y el peso de su hijo.”

Incluye también:

- ¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

“Si toma/usa más de la dosis recetada de XXX, consulte a su médico o al centro de intoxicaciones.... (teléfonos)”

- ¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis? Aclarar la conducta a seguir si omite una dosis.

Ejemplo: “Si deja de tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. Si no se acuerda hasta que llega el momento en que debe tomar la siguiente dosis, saltee la dosis omitida y vuelva a su programa de dosificación habitual. No duplique la dosis de XXX. Siempre consulte a su médico.”

En aquéllos casos en los que se considere necesario, agregar un esquema explicando paso a paso cómo se debe preparar y administrar el producto.

5) ¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener XXX?

“Los efectos adversos más comunes son.....

Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso incluso si no figura en el listado anterior.”

6) ¿Cómo debo conservar XXX?

7) Información adicional (por ejemplo, contenido de lactosa, gluten)

8) Leyendas finales

Este folleto resume la información más importante de XXX, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

Ud. puede tomar/usar XXX hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome XXX luego de la fecha de vencimiento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

“Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.

Certificado N°.....

Elaborado por (solo para importados)...”.

5.3.2 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO (PGR)

5.3.2.1 Definición

Conjunto de actividades e intervenciones de farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar, y prevenir o minimizar los riesgos de los medicamentos y evaluar la efectividad de dichas intervenciones. La gestión de riesgo es un proceso dinámico durante todo el ciclo de vida de un producto medicinal y sus actividades pueden cambiar por acontecimientos técnicos, científicos y legislativos, así como también por la información disponible, los riesgos percibidos y el impacto estimado en salud.

5.3.2.2 Situaciones en las que será necesario:

-Solicitud de autorización para el registro.

- Nueva sustancia, (nueva molécula)
- Medicamento similar, si posee plan de Gestión de Riesgo.

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

- Una asociación fija sin evidencia de comercialización en los países de Anexo I del Decreto 150/92.
- A pedido de la Autoridad Nacional.
- Un medicamento a registrarse bajo condiciones especiales (por ej. Un medicamento huérfano)
 - Para Modificaciones en el registro de especialidades Medicinales: Medicamento registrado, en el que se producen cambios significativos (nueva dosis, nueva vía de administración, cambios en la indicación etc.) que implique un posible riesgo.
 - A requerimiento de la autoridad competente (tanto pre como post autorización)
 - A instancias del Titular del registro, por iniciativa al identificar un problema de seguridad con el medicamento en cualquier estadio de su ciclo de vida.

5.3.2.3 Estadios del PGR

La gestión de riesgos tiene las siguientes partes:

1. Caracterización del perfil de seguridad del medicamento, incluyendo lo que se conoce y lo que no: **Especificaciones de Seguridad**
2. Planificación de las actividades de FV para caracterizar los riesgos, identificar los nuevos riesgos y aumentar el conocimiento en general sobre el perfil de seguridad del medicamento: **Plan de FV**
3. **Actividades de Minimización de Riesgos** de rutina y evaluación de la necesidad de Actividades de Minimización de Riesgos Adicionales (no rutina).
4. **Un Plan de Gestión de Riesgos**. Se considera que la información proporcionada por European Medicine Agency (EMA) es la más adecuada a los requisitos solicitados. Si la Especialidad Medicinal no se encuentra

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

publicada en EMA, es válida la información proporcionada por FDA (Food and Drugs Administration), o país integrante del anexo I según Dcto. 150/92 (t.o. 1993).

5.3.2.4 Estructura del PGR

Datos del producto:

- Nombre comercial
- Breve descripción
- Indicaciones actuales según expediente de registro
- Dosis actual según expediente de registro
- Formas farmacéuticas y composición actual según expediente de registro
- Si está sujeto a monitorización adicional en alguna agencia regulatoria de alta vigilancia sanitaria.
- Estado del registro mundial por país (fecha de aprobación, suspensión, comercialización, etc.)

Especificaciones de seguridad

El propósito es proporcionar un resumen del perfil de seguridad,

- Pre-clínico: Datos no clínicos que no hayan sido adecuadamente evaluados con datos clínicos. Parte no-clínica
- Clínicos: Limitaciones de la base de seguridad, Exposición post comercialización Exposición ensayos clínicos, Poblaciones no estudiadas en estudios clínicos, reacciones adversas, interacciones potenciales e identificadas incluyendo alimentos, medicamentos y herbarios, epidemiología, efecto de clase farmacológica. Requerimientos adicionales establecidos por alguna agencia regulatoria de alta vigilancia sanitaria.

Determinación de:

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

–Riesgos importantes identificados

–Riesgos importantes potenciales

–Información que no conocemos o faltante

¿Cuándo se considera que un riesgo es **Importante**?

- Probabilidad de ocasionar un perjuicio en la salud que tiene impacto en el balance Beneficio - Riesgo del medicamento
- Cuando presente consecuencias perjudiciales para la salud pública.

¿Cuándo un riesgo es **Identificado**?

- Un suceso inapropiado para el cual existe una evidencia de asociación con el medicamento de interés.
- Reacción adversa demostrada en pre-clínica y confirmada en estudios clínicos.
- Reacción adversa en estudios clínicos o estudios epidemiológicos con unas diferencias estadísticamente significativas que sugieren causalidad.
- Reacción adversa sugerida por un número de notificaciones espontáneas bien documentadas con causalidad fuertemente apoyada por una relación temporal y biológica que requiera atención médica (reacciones anafilácticas, reacciones en el sitio de la inyección).

¿Cuándo un riesgo es **Potencial**?

- Un suceso inapropiado para el cual existe una sospecha de asociación con el medicamento de interés que no está confirmada.
- Reacción adversa demostrada en pre-clínica y no confirmada en estudios clínicos.
- Reacción adversa en estudios clínicos o estudios epidemiológicos con unas diferencias NO estadísticamente significativas
- Señal que surge de la notificación espontánea
- Efecto de clase o efecto esperable para productos de la misma clase, por las propiedades del medicamento

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

¿Cuándo la Información se **desconoce**?

- Por información de seguridad no disponible en el momento de la presentación de un PGR y que representa una limitación de los datos de seguridad
- Por ej.: poblaciones no estudiadas: embarazadas, insuficiencia renal grave, etc.

Plan de FV

-El plan de FV debe basarse en las especificaciones de seguridad y debe proponer acciones para los problemas de seguridad identificados.

-Para cada problema de seguridad con requerimientos adicionales de FV, se presentará: el problema de seguridad, el objetivo de la acción propuesta.

Las actividades de FV pueden ser:

- 1) De rutina: monitoreo post comercialización sin la necesidad de acción de acciones complementarias.
- 2) Adicionales: Actividades adicionales dependientes del problema de seguridad, por ejemplo: Estudios Observacionales, Formularios especiales para reacciones adversas más frecuentes o esperadas.

Minimización de riesgos

1) De rutina: Prospecto e Información para el paciente en donde se mencionen todos los riesgos (identificados e importantes) e información faltante.

2) Adicionales: Consentimiento informado, Folleto educativo para el profesional, el paciente, tarjetas para el paciente y profesional.

Presentar un cuadro donde cada riesgo e información faltante refiera a las medidas de Farmacovigilancia de rutina y adicionales que se

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

presenten, como así también, las medidas de minimización de riesgo que se realizaron (en que ítem del prospecto es referido dicho riesgo o información faltante) y aquellas medidas de minimización de riesgos adicionales realizadas.

Riesgo identificado	-Farmacovigilancia de rutina -Farmacovigilancia adicional (Variable)	-Medidas de Minimización de Riesgos de rutina -Minimización de Riesgos adicionales (Variable)
Riesgo potencial	-Farmacovigilancia de rutina -Farmacovigilancia adicional (Variable)	-Minimización de Riesgos de rutina -Minimización de Riesgos adicionales (Variable)
Información Faltante	-Farmacovigilancia de rutina -Farmacovigilancia adicional (Variable)	-Minimización de Riesgos de rutina -Minimización de Riesgos adicionales (Variable)

En el caso de un registro de especialidad medicinal:

- Informar el número de expediente mediante el cual se tramita el registro de la Especialidad Medicinal.
- No iniciar el expediente de Plan de Gestión de Riesgo sin haber iniciado el registro de la Especialidad Medicinal

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

6.0 LISTADO DE PUNTOS A VERIFICAR

Se verificará la mínima información proveniente de la Disposición ANMAT Nº 630/13, cuando corresponda.

1	DATOS A COMPLETAR POR EL SOLICITANTE
1.1	Carácter (laboratorio de especialidad medicinal o representante de empresa extranjera)
1.2	Nombre y razón social
1.3	Número de legajo
1.4	Domicilio legal
1.5	Dirección técnica (Disposición habilitante)
1.6	Representante legal o Apoderado firmante de la solicitud y Número de recibo de arancel
2	DE LA ESPECIALIDAD-MEDICINAL A REGISTRAR
2.1	Laboratorio Titular del certificado
2.2	Nombre comercial propuesto
2.3	Nombre del IFA
2.4	Expresión del IFA en la fórmula/ Concentración del IFA
2.5	Fórmula cuali-cuantitativa
2.6	Concentración
2.7	Forma Farmacéutica

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

2.8	Vía de administración
2.9	Condición de venta
2.10	Envase primario
2.11	Contenido por envase primario
2.12	Contenido por envase secundario
2.13	Presentaciones
2.14	Período de vida útil
2.15	Conservación
2.16	Contenido de lactosa/ gluten (si corresponde)
2.17	Acción Terapéutica - Código ATC
2.18	Indicaciones propuestas
2.19	Conservación y período de vida útil para la forma reconstituida (si corresponde)
3	DOCUMENTACIÓN REQUERIDA
3.1	Evidencia de comercialización/ Evidencia de consumo - GMP de las plantas elaboradoras (si corresponde)
3.2	Copia de proyecto de rótulo (un rótulo por concentración) primario y secundario (si corresponde). Copia de proyecto de prospecto e información para pacientes.
3.3	Para productos que requieren Plan de Gestión de Riesgos: Numero del trámite del PGR

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

4	CONTROL DE CALIDAD
4.1	Metodologías de control de calidad para principios activos.
4.2	Metodologías de control de calidad de producto terminado para cada dosis.
4.3	Estudios farmacotécnicos, Demostración de equivalencia farmacéutica.
4.4	Metodos microbiológicos
4.5	Tablas con resultados de los estudios de estabilidad de producto terminado, planillas de cálculos para productos reconstituidos y/o diluidos
4.6	Método de elaboración y capacidad operativa.

7.0 SIGLAS/ACRÓNIMOS

PGR - Plan de Gestión de Riesgo

BPF/GMP (del inglés) Buenas Prácticas de Fabricación

IFA - Ingredientes Farmacéuticos Activos

REM - Registro de Especialidad Medicinal

CPP (del inglés)- Certificado del Producto Farmacéutico

FDA (Food and Drugs Administration) -Administración de Drogas y Alimentos

USP (del inglés) - Farmacopea de Estados Unidos

FA - Farmacopea Argentina

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REM, ENCUADRADA EN EL ART. 3° DEL DECRETO 150/92 (t.o. 1993), DE ESPECIALIDADES MEDICINALES CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFA) DE ORIGEN SINTÉTICO Y/O SEMISINTÉTICO QUE NO REQUIERAN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD

BP (del inglés) - Farmacopea Británica

EMA (European Medicine Agency) - Agencia Europea de Medicamentos

DUSA (del inglés) - Uniformidad de contenidos de la dosis emitida

DCA - Denominación Común Argentina

GCP (del inglés)- Buenas Prácticas Clínicas

ATC -Clasificación Terapéutica

TACC- Trigo Avena Cebada Centeno

FV - Farmacovigilancia



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ANEXO II - GUÍA DE EVALUACIÓN POR ART 3RO.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 38 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.15 16:04:57 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.01.15 16:04:58 -03'00'