

## ANEXO I

### GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES, ENCUADRADAS 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 REQUIERAN O NO DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD.

#### INDICE

Sección	Título	Pág.
1.0	INTRODUCCIÓN	2
2.0	ANTECEDENTES NORMATIVOS	2
3.0	OBJETIVOS	2
4.0	ALCANCE	2
5.0	UNIDAD DE EVALUACIÓN	3
5.1	SUB UNIDAD DE VALIDACIÓN DE INFORMACIÓN TÉCNICA	3
5.1.1	Evaluación del encuadre o correspondencia normativa	3
5.1.2	Evaluación de evidencia de registro y/o comercialización	4
5.1.3	Evaluación de la fórmula cuali-cuantitativa propuesta	4
5.2	SUB UNIDAD DE EVALUACIÓN DE CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS	5
5.2.1	FARMACOLOGÍA	5
5.2.1.1	Fórmula cuali-cuantitativa	5
5.2.2	FÍSICOQUÍMICA	5
5.2.2.1	Excipientes presentes en la formulación	5
5.2.2.2	Control de calidad de los IFA presentes en la formulación	6
5.2.2.3	Control de calidad de producto terminado	7
5.2.2.4	Estudio de estabilidad de producto terminado	7
5.2.3	FARMACOTECNIA y CAPACIDAD OPERATIVA	8
5.2.3.1	Envases	8
5.2.3.2	Control de calidad de producto terminado	8
5.2.3.3	Estabilidad biofarmacéutica y de liberación	8
5.2.4	MICROBIOLOGÍA	8
5.3	Programa Integral de Biodisponibilidad, Bioequivalencia e Intercambiabilidad de Medicamentos.	9
5.4	SUB UNIDAD DE EVALUACIÓN DE RÓTULOS Y PROSPECTOS Y PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO	9
5.4.1	RÓTULOS Y PROSPECTOS	9
5.4.1.1	Requisitos mínimos para la presentación de los rótulos primarios	9
5.4.1.2	Requisitos para la presentación de los rótulos secundarios	9
5.4.1.3	Información que debe contener el prospecto	10
5.4.1.4	Información para el paciente	12
5.4.2	PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO (PGR)	14
5.4.2.1	Definición	14
5.4.2.2	Situaciones en las que será necesario	14
5.4.2.3	Estadios del PGR	15
5.4.2.4	Estructura del PGR	15
6.0	LISTADO DE PUNTOS A VERIFICAR	18
7.0	SIGLAS/ACRÓNIMOS	19

## **1.0. INTRODUCCIÓN**

Las solicitudes de Inscripción en el 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.

Con ese propósito, se redacta esta guía que contiene lineamientos generales a considerar para solicitar autorización de inscripción de Especialidades Medicinales o Farmacéuticas con Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) de origen sintético y/o semisintético conforme al artículo 3º del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) que tramitan por los sistemas de gestión electrónica con firma digital adoptados por la Disposición ANMAT N° 680/13.

Estos sistemas permiten a los usuarios acceder a los beneficios de los adelantos tecnológicos, acelerar el procedimiento técnico/administrativo vigente, eliminar las barreras geográficas y favorecer 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, N° 6766/16 o la que en un futuro la reemplace, N° 3602/2018 ANMAT y su rectificatoria N° 3827/2018, N° 2089/18, N° 8398/18 y Circulares ANMAT N° 11/16, 001/19 y 002/19.

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 Establecer los requisitos para la solicitud de registros de especialidades medicinales de origen sintético y/o semisintético con o sin requerimiento de demostración de bioequivalencia, conforme al artículo 3º del Decreto 150/92 (t.o. 1993), para optimizar la evaluación del Dossier de dichos productos.

## **4.0. ALCANCE**

Unidades de evaluación responsables de evaluar solicitudes de inscripción de especialidades medicinales y las empresas reguladas que presenten trámites para el registro de especialidades medicinales, de origen sintético y/o semisintético, con o sin requerimiento de demostración de bioequivalencia conforme al artículo 3º del Decreto 150/92 (t.o. 1993), que utilizan el Sistema de GESTIÓN ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL o el que en un futuro lo reemplace, al cual se podrá acceder a través de la Página Web de esta Administración Nacional.

## **5.0. UNIDAD DE EVALUACIÓN**

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

### **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**

- Verificar si la presentación se ajusta a las definiciones de medicamento, principio activo, nombre genérico y especialidad medicinal o farmacéutica según el Art. 1º Dto. N° 150/92 (t.o. 1993).
- Evaluar el origen sintético y/o 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.

- 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 efectiva.**

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

### **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 descripta 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.

### **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.

- 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.
- 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 presenta pureza enantiomérica debe describirse su metodología de control de calidad, con especificaciones. Asimismo, deberá demostrar que el método propuesto permita la separación entre isómeros.
- 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, se deberán 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.
- En caso que el producto contenga conservantes, la metodología de control de calidad deberá contemplar su ensayo de valoración 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 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.
- Si corresponde, deberán presentar 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 OPERATIVA**

- 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.

#### **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, respecto al producto de referencia establecido por la ANMAT.

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

#### **5.2.4. MICROBIOLOGÍA**

- Presentar técnica analítica de control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles y/o control de esterilidad para el producto terminado.
- El ensayo de aptitud y sus conclusiones deberán estar disponibles cuando se realice 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 la valoración microbiológica, 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 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 debe necesariamente corresponder a 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).

### **5.3. Programa Integral de Biodisponibilidad, Bioequivalencia e Intercambiabilidad de Medicamentos.**

Una vez aprobado el trámite por la UNIDAD DE EVALUACIÓN, el laboratorio podrá comenzar a tramitar la solicitud de Estudios de Bioequivalencia o equivalencia in vitro o la presentación de los resultados en caso de estudios realizados en el exterior, a fin de obtener la correspondiente Disposición de Declaración de Producto Bioequivalente, de acuerdo a la normativa ANMAT vigente.

### **5.4. SUB UNIDAD DE EVALUACIÓN DE RÓTULOS Y PROSPECTOS INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS**

#### **5.4.1. ROTULOS Y PROSPECTOS**

##### **5.4.1.1. 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 el caso de inyectables, incluir información sobre vía de administración.
- Modo de Conservación

(\* 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. Adicionalmente, se podrían considerar las Recomendaciones de otras Agencias Regulatorias).

##### **5.4.1.2. Requisitos para la presentación de los rótulos secundarios**

- Nombre del laboratorio
- Dirección del laboratorio
- 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.

#### **5.4.1.3. 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. 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: 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 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 debe indicar: mg/kg/día y mg/kg/dosis, así como la cantidad por toma.
  - Modo o instrucciones de uso: 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.
- 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: es obligatorio cuando existen 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 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 los principios activos han sido estudiados 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.
  - Uso en casos de insuficiencias hepática y renal: Deberá figurar toda la información necesaria para el correcto empleo del medicamento en estas situaciones patológicas especiales.
- Reacciones adversas: efectos no deseados que puedan ser asociados con ciertos criterios al uso de los principios activos. Pueden categorizarse por:
  - Sistemas u órganos.
  - Severidad e intensidad de la reacción, según la siguiente clasificación:
    - Leves: Signos y síntomas fácilmente tolerados.
    - Moderados: que interfieran en las actividades habituales.
    - Severos: Toda reacción que requiera la internación del paciente o prolongue una internación preexistente, 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 %
  - Estudios clínicos: los productos originales deben incluir un resumen con 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 los principios activos 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 ser acorde a la posología y a normativa específica (si corresponde) -Condiciones de conservación y almacenamiento. Debe incluir:
  - Rango de temperatura en el 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.
- Datos completos del laboratorio titular. Si el producto es importado deben constar los datos de todos los elaboradores que intervengan (razón social y dirección completa).

#### **5.4.1.4 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:

"Sírvase 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.

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.

- ¿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?

“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.

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 por favor complete la ficha disponible en <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llame 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)”.

## **5.4.2. PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO (PGR)**

### **5.4.2.1 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.

### **5.4.2.2 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.
  - Una asociación fija sin evidencia de comercialización en los países de Anexo I del Decreto 150/92.
  - A pedido de la Autoridad Sanitaria.

- Un medicamento a registrarse "Bajo Condiciones Especiales" en los términos de la Disposición ANMAT N° 4622/12. Ej: un medicamento utilizado en las Enfermedades Poco Frecuentes (EPF).

- 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 pedido de la autoridad competente (tanto pre como post autorización)

- A instancias del Titular del registro, al identificar un problema de seguridad con el medicamento en cualquier estadio de su ciclo de vida.

### 5.4.2.3 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 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).

### 5.4.2.4 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, 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:

–**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

¿Cuándo la Información se **desconoce**?

- La información de seguridad no se encuentra disponible en el momento de la presentación de un PGR y 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 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)	- Medidas de Minimización de Riesgos de rutina - Minimización de Riesgos adicionales(Variable)
Información Faltante	- Farmacovigilancia de rutina - Farmacovigilancia adicional (variable)	- Medidas de 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

## 6.0. LISTADO DE PUNTOS A VERIFICAR

Se verificará la mínima información proveniente de la Disposición ANMAT N° 630/13, cuando corresponda.

<b>1</b>	<b>DATOS A COMPLETAR POR EL SOLICITANTE</b>
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
<b>2</b>	<b>DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL A REGISTRAR</b>
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
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 y/o de 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)
<b>3</b>	<b>DOCUMENTACIÓN REQUERIDA</b>
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 cada concentración) primario y secundario (si corresponde). Copia de proyectos de prospecto y de información para pacientes.
3.3	Productos que requieren Plan de Gestión de Riesgos: número de trámite
<b>4</b>	<b>CONTROL DE CALIDAD</b>
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	Métodos microbiológicos
4.5	Tablas con resultados de 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**

ATC - Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química.

BP (del inglés) - Farmacopea Británica.

BPF/GMP (del inglés) Buenas Prácticas de Fabricación.

CPP (del inglés) - Certificado del Producto Farmacéutico.

DCA - Denominación Común Argentina.

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

EMA (European Medicine Agency) - Agencia Europea de Medicamentos.

FA - Farmacopea Argentina.

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

FV - Farmacovigilancia.

GCP (del inglés) - Buenas Prácticas Clínicas.

IFA - Ingredientes Farmacéuticos Activos.

PGR - Plan de Gestión de Riesgo

REM - Registro de Especialidad Medicinal.

TACC - Trigo Avena Cebada Centeno.

USP (del inglés) - Farmacopea de Estados Unidos.



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Guía para la Evaluación de Solicitud ART 3° Unificado

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.