DISPOSICIÓN 7075/2011
ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA (A.N.M.A.T.)

Establécense los requisitos y exigencias para el registro de especialidades medicinales de origen biológico.
Del: 14/10/2011; Boletín Oficial 24/10/2011.

VISTO la Ley n° 16.643, sus Decretos Reglamentarios Nros. 9763/64, 150/92 (T.O. 1993), los Decretos Nros. 1490/92 y 341/92 y el Expediente N° 1-47-1110-379-11-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y
CONSIDERANDO:
Que el artículo 1º de la Ley 16.463 establece que "quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades".
Que el artículo 2º de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.
Que asimismo el artículo 3º del mencionado cuerpo legal prescribe que los productos comprendidos en la citada ley deberán reunir las condiciones establecidas en la Farmacopea Argentina, y en caso de no figurar en ella, las que surgen de los patrones internacionales y de los textos de reconocido valor científico, debiendo a la vez ser inscriptos por ante esta Administración Nacional de conformidad a lo establecido en el Decreto N° 150 /92 (T.O. 1993).
Que el artículo 1º del Decreto Nº 9763/64, reglamentario de la Ley 16.463, establece que el ejercicio del poder de policía sanitaria referido a las actividades indicadas en el artículo 1º de la mentada ley, y a las personas de existencia visible o ideal que intervengan en las mismas, se hará efectivo por el Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública de la Nación (hoy Ministerio de Salud), en las jurisdicciones que allí se indican.
Que por su parte el Decreto Nº 1490/92, crea esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), como organismo descentralizado de la Administración Pública Nacional, con un régimen de autarquía financiera y económica, con jurisdicción en todo el territorio nacional, asumiendo dichas funciones.
Que en virtud del artículo 3º, inciso a) del mencionado decreto, esta Administración Nacional tiene competencia, entre otras materias, en todo lo referente al control y fiscalización sobre la sanidad y. la calidad de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, materiales y tecnologías

biomédicas y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana.
Que esta Administración Nacional es la autoridad reguladora de medicamentos, y está facultada para otorgar su registro sanitario, de acuerdo a los requisitos y procedimientos establecidos en cada caso.
Que el Decreto Nº 150/92 (T.O. 1993), reglamentario de la Ley de Medicamentos Nº 16463, estableció una serie de definiciones, normas y procedimientos, que constituyen la base sobre la cual se sustenta todo lo relacionado con el registro, elaboración, fraccionamiento, expendio, comercialización, exportación e importación de medicamentos y especialidades medicinales.
Que de conformidad a las prescripciones de dicho decreto se entiende por medicamento a "toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra" (art 1º inciso a).
Que por su parte el inciso b) del citado artículo define principio activo o droga farmacéutica como "toda sustancia o mezcla de sustancias relacionadas, de origen natural o sintético que poseyendo un efecto farmacológico específico, se emplea en medicina humana".
Que asimismo el inciso c) define nombre genérico como "denominación de un principio activo o droga farmacéutica, o cuando corresponda, de una asociación o combinación de principios activos a dosis fijas, adoptada por la autoridad sanitaria nacional, o, en su defecto, la denominación común internacional de un principio activo recomendada por la Organización Mundial de la Salud".
Que finalmente el inciso d) define especialidad medicinal como "todo medicamento designado por su nombre convencional, sea o no una marca de fábrica o comercial, o por el nombre genérico que corresponda a su composición y contenido, preparado y envasado uniformemente para su distribución y expendio, de composición cuantitativa definida, declarada y verificable, de forma farmacéutica estable y acción terapéutica comprobable".
Que el concepto de medicamento comprende, entre otros, a aquellos de origen sintético, semisintético y a los de origen biológico, cuya diferencia consiste básicamente en que éstos últimos se encuentran compuestos por proteínas, ácidos nucleicos, azúcares o una combinación compleja de esas sustancias o son entidades vivientes tales como células o tejidos o son derivados de éstos, pudiendo ser aislados de una variedad de fuentes naturales de origen humano, animal o microorganismos, u obtenidos por métodos biotecnológicos u otras tecnologías, siendo por ende más complejos de caracterizar, requiriéndose para ello una descripción más detallada de su estructura y de su proceso de manufactura.
Que teniendo en cuenta lo expuesto precedentemente, deviene necesario dictar normas específicas que establezcan los requisitos científicos y técnicos y exigencias particulares para el registro de productos biológicos, y sus modificaciones, con el fin de acreditar en forma fehaciente su calidad, eficacia y seguridad.
Que desde el punto de vista operativo es conveniente adoptar la modalidad de gestión descripta en la Disposición ANMAT Nº 5755/97, o la que en el futuro la sustituya, a cuyos fines se ha elaborado un formulario específico para la tramitación de las solicitudes de inscripción en el registro de productos biológicos.
Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.
Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y el Decreto Nº 425/10.
Por ello,
El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica dispone:

Artículo 1º.- Establécense los requisitos y exigencias para el registro de especialidades medicinales de origen biológico que obran en el Anexo I de la presente disposición que forma parte integrante de la misma.
Art. 2º.- Quedan comprendidos en la presente disposición las especialidades medicinales de origen biológico de uso humano, fabricados industrialmente o en cuya fabricación

intervenga un proceso industrial, a saber:
• Hemoderivados
• Productos obtenidos por la vía del ADN recombinante
• Anticuerpos monoclonales
• Medicamentos biológicos obtenidos a partir de fluidos biológicos o de tejidos de origen animal
• Otros productos biológicos
Art. 3º.- Quedan excluidos de la presente disposición las vacunas reguladas por Disposición ANMAT Nº 705/05, sus modificatorias y/o complementarias, los productos que no requieren inscripción en el REM tales como los medicamentos para terapias de avanzada elaborados íntegramente por un centro especializado autorizado para tal fin por la autoridad sanitaria competente, para ser utilizados exclusivamente en y por dicho centro bajo las condiciones que dicha autoridad sanitaria haya determinado, las vacunas alergénicas individualizadas y la sangre completa, el plasma y las células sanguíneas de origen humano y sus componentes.
Art. 4º.- Establécense los procedimientos de admisión, evaluación y validación de las solicitudes de inscripción en el registro de especialidades medicinales de origen biológico, que obran en el Anexo II de la presente disposición que forma parte integrante de la misma.
Art. 5º.- Apruébanse el Indice y el Formulario de Solicitud de Inscripción de especialidades medicinales de origen biológico en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de esta Administración Nacional, cuyo formato y contenido obra como Anexo III de la presente disposición que forma integrante de la misma.
Art. 6º.- El certificado de inscripción de las especialidades medicinales de origen biológico contendrá como mínimo la siguiente información:
a) número de identificación del certificado
b) nombre del producto
c) forma farmacéutica
d) presentación(es)
e) número de registro de la especialidad medicinal
f) fecha de inscripción en el registro
g) fecha de vencimiento en el registro
h) composición (incluye referencias de calidad)
i) período de validez
j) condiciones de almacenamiento
k) titular del registro, país
I) fabricante(es), país del ingrediente farmacéutico activo (IFA), intermedios, semielaborados y medicamento
m) indicaciones
n) contraindicaciones
o) precauciones
p) advertencias
q) resumen técnico del producto
Art. 7º.- La solicitud de inscripción en el REM de una especialidad medicinal de origen biológico podrá ser denegada en los siguientes supuestos, no taxativos:
a) cuando la relación beneficio-riesgo no sea favorable;
b) cuando no se justifique suficientemente la eficacia terapéutica;
c) cuando el medicamento no tenga la composición cualitativa y cuantitativa declarada, o carezca de la calidad adecuada;
d) cuando los datos e informaciones contenidos en la documentación provista por el solicitante en el expediente de solicitud de inscripción y/u obtenidos durante las verificaciones realizadas por esta Administración durante el proceso de evaluación, resulten erróneos, incumplan las normativas vigentes, resulten inconsistentes y/o no sustenten lo proclamado;
e) En todos aquellos casos en que esta Administración Nacional lo estime pertinente sobre la base de consideraciones de salud pública.

Art. 8º.- Establécese que una vez concedido el registro y obtenida la autorización de comercialización de la especialidad medicinal de origen biológico de conformidad con las normativas vigentes, el titular del registro y su director técnico, como los fabricantes que intervengan en el proceso de manufactura, según corresponda, y sus respectivos directores técnicos, serán solidariamente responsables del cumplimiento de las disposiciones establecidas en la presente disposición.
Art. 9º.- El incumplimiento de las obligaciones establecidas en la presente disposición hará pasible a los infractores de las sanciones establecidas en la Ley Nº 16.463 y el Decreto Nº 341/92, sin perjuicio de las demás acciones que pudieran corresponder.
Art. 10.- Apruébase el Glosario de términos que obra en el Anexo IV de la presente disposición, que forma parte integrante de la misma.
Art. 11.- Esta Administración Nacional elaborará las Guías Complementarias necesarias para la implementación efectiva de la presente disposición.
Art. 12.- Establécese que las solicitudes de inscripción de el REM de especialidades medicinales de origen biológico devengarán un arancel de PESOS DIEZ MIL ($ 10.000.-).
Art. 13.- Esta Administración Nacional se expedirá respecto de las solicitudes de inscripción en el REM de las especialidades medicinales de origen biológico dentro del plazo de CIENTO OCHENTA (180) días hábiles administrativos, contados a partir de la notificación de la validación de la presentación de la solicitud de conformidad a lo establecido en el Anexo II de la presente disposición.
Esta Administración podrá expedirse dentro de un plazo menor que el establecido en el párrafo anterior, cuando mediaren consideraciones de salud pública que así lo aconsejen.
Art. 14.- Adóptase la modalidad de gestión establecida en la Disposición ANMAT Nº 5755/97, o la que en el futuro la sustituya.
Art. 15.- La presente disposición entrará en vigencia a partir del día siguiente al de su publicación en el Boletín Oficial.
Art. 16.- Regístrese. Comuníquese a quienes corresponda. Notifíquese a CAEME, CILFA, COOPERALA, CAPGEN, COFA y a otras entidades representativas del sector. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Cumplido, archívese permanente.
Carlos A. Chiale.

ANEXO I
REQUISITOS Y EXIGENCIAS PARA EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES DE ORIGEN BIOLOGICO
DOCUMENTACION PARA REGISTRO DE PRODUCTO
A los fines de solicitar el registro de una especialidad medicinal de origen biológico se deberá presentar la siguiente documentación e información organizada en un índice de la presentación, formulario y cinco capítulos, la cual conformará el expediente de registro de la especialidad medicinal.
En forma complementaria esta Administración establecerá los requerimientos particulares y específicos que deberán cumplimentar los productos obtenidos por la vía del ADN recombinante, anticuerpos monoclonales, vacunas de alergenos, hemoderivados y otros que así lo requieran además de los previstos en la presente norma.
CAPITULO I: Información Administrativa e Información de indicaciones.
CAPITULO II: Resúmenes correspondientes a las presentaciones de los Capítulos: III-Información de Calidad: Fisicoquimica-Farmaceutica y Biológica, IV-Información Preclínica y V- Información Clínica
CAPITULO III: Información de Calidad: Fisicoquímico-Farmacéutica y Biológica
Del Ingrediente Farmacéutico Activo
Del Medicamento
CAPITULO IV: Información Preclínica
CAPITULO V: Información Clínica
CAPITULO I. INFORMACION ADMINISTRATIVA e INFORMACION DE

INDICACIONES

• Indice

Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada, con independencia de que cada uno de los capítulos presente su índice específico.

1 - Datos generales del solicitante y fabricante/s

El solicitante de la autorización de comercialización de un medicamento biológico debe estar establecido en la República Argentina y habilitado por esta Administración.

Deben ser aportados los siguientes datos e información tanto del solicitante como del/ de los fabricantes, a saber:

a) Nombre, dirección, y carácter del solicitante.

b) Nombre y dirección del/ de los fabricante/s. En aquellos casos en los cuales intervengan más de un fabricante en la elaboración del / de los ingredientes/s activo/s farmacéutico/s, del / de los productos intermedios, semielaborados y/o terminados deberá declararse el nombre y domicilio de cada uno de ellos, la responsabilidad y la relación contractual para cada etapa de fabricación, y adjuntarse la documentación legal correspondiente que permita acreditar las vinculaciones declaradas y que dichas relaciones han sido establecidas legalmente.

c) Habilitación del solicitante y de los establecimientos elaboradores tanto para el/ los ingrediente/s farmacéutico/s activo/s, como para productos intermedios y producto terminado. Para fabricantes localizados en el exterior se deberá presentar Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación emitido por Autoridad Sanitaria competente y la autorización correspondiente emitida por esta Administración.

d) Documentación emitida por Autoridad Sanitaria de país de origen que acredite su autorización y comercialización efectiva y/o documentación de autorización y comercialización efectiva emitida por otra/s Autoridades Sanitarias. Se deberá declarar si al momento de la presentación de la solicitud de autorización, la especialidad medicinal se encuentra en etapa de registro.

2 - Datos del titular propuesto del certificado

3 - Resumen de las características del producto

3.1. Nombre del medicamento (comercial)

3.2. Nombre del (los) ingrediente/s farmacéutico activo (s)

3.3. Forma/s farmacéutica/s

3.4. Vía/s de administración

3.5. Clasificación farmacológica

3.6. Código/s ATC

3.7. Indicaciones propuestas

3.8. Potencia, concentración o dosis por unidad posológica

3.9. Fórmula completa por dosis, unidad de forma farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes

3.10. Origen del/ de los ingredientes farmacéuticos activos

3.11. Descripción sucinta de fuente de obtención del/ de los ingredientes farmacéuticos activos

3.12. Presentación (es) que incluya(n) el envase primario y secundario tanto para dispensación al público como para uso hospitalario

3.13. Contenido por unidad de venta

3.14. Período de vida útil y condiciones de conservación propuestas para el producto sin reconstituir y reconstituido, esto último cuando corresponda (rango de temperatura, influencia de la humedad y sensibilidad a la luz)

3.15. Condición de expendio propuesta

3.16. Restricciones de uso

3.17. Acción terapéutica

3.18. Propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas.

3.19. Indicaciones

3.20. Contraindicaciones

3.21. Advertencias y precauciones

3.22. Uso en embarazo y lactancia

3.23. Interacciones e incompatibilidades
3.24. Efectos secundarios
3.25. Intoxicación, síntomas, tratamiento de urgencia y antídotos
3.26. Modo de preparación
3.27. Posología
3.28. Rótulos del envase primario
3.29. Rótulos del envase secundario
3.30. Prospecto

CAPITULO II. RESUMENES DE LOS CAPITULOS DE LA DOCUMENTACION TECNICA

• Indice de Contenido
• Introducción
• Resumen de la información de Calidad
• Resumen de la información de estudios preclínicos
• Resumen de la información de estudios clínicos
• Anexos

A. Al momento del inicio del trámite de registro deberá presentarse breve descripción de las instalaciones y equipos involucrados en la elaboración del producto

B- Evaluación de la seguridad respecto a los agentes extraños/externos. Medicamentos que contengan o utilicen en el proceso de fabricación materiales de origen animal y/o humano (procedimiento relativo a las encefalopatías espongiformes transmisibles, EET).

C- Referencias bibliográficas.

CAPITULO III. INFORMACION DE CALIDAD FISICOQUIMICOFARMACEUTICA Y BIOLOGICA

INDICE DE CONTENIDO

DESARROLLO FARMACEUTICO

La información correspondiente a los estudios de desarrollo realizados para establecer que la forma farmacéutica, la formulación y sus componentes, el proceso de producción, los envases, el/los sistemas de cierre del envase, los atributos microbiológicos, el período de validez propuesto y las instrucciones de uso son adecuadas para el uso previsto especificado en el expediente de solicitud de autorización, deberán estar disponibles para su verificación por parte de esta Administración durante la etapa de registro, así también como la documentación e información correspondiente a los lotes pilotos.

COMPOSICION

Composición cualitativa y cuantitativa del medicamento, por unidad de dosis o por ciento (peso o volumen) incluyendo ingredientes farmacéuticos activos y otras materias primas, así como los compuestos que sin estar presentes en el producto terminado fueron utilizados en su fabricación, aclarando los que se pierden durante el proceso. Debe especificarse la función de cada sustancia en la formulación.

INGREDIENTE FARMACEUTICO ACTIVO (I.F.A.)

Información general de ingrediente/s farmacéutico/s activo/s e Intermedios según corresponda.

• Breve descripción del proceso productivo y envasado.

Debe incluirse un diagrama del flujo de producción señalando los controles del proceso y cuando participe más de un fabricante, se señalará en qué paso interviene cada uno.

Esta breve descripción debe destacar los parámetros de control de calidad del proceso, sus especificaciones y referencia a métodos analíticos.

A continuación se relaciona de forma general la información a presentar:

a) Materiales de partida tales como tejidos animales o vegetales, fluidos, microorganismos, cepas, líneas celulares, plasma o componentes de sangre y organismos multicelulares genéticamente modificados. Otros materiales biológicos utilizados como sustratos celulares, medios de cultivo, anticuerpos monoclonales, enzimas, entre otros, incluyendo fuente, origen y sus especificaciones de calidad y detección de agentes adventicios según corresponda.

b) Para los componentes de origen animal y/o humano se deberá demostrar la ausencia de

agentes extraños/externos o la capacidad de ser eliminados o reducidos durante el proceso de fabricación (procedimiento relativo a las encefalopatías espongiformes transmisibles (E.E.T.) u otros agentes infectivos.
c) Criterios de aceptación o rechazo de los eventuales reprocesos para cada etapa.
d) Descripción de los procedimientos de llenado y cierre para el producto final I.F.A. o producto intermedio. Procedimientos de acondicionamiento.
e) Descripción de los procedimientos de cadena de frío utilizados. En el caso de ser laboratorios diferentes, se incluirá la información relacionada a las medidas tomadas para el traslado del material de un sitio al otro.
f) Demostración de la consistencia de la producción.
Deben presentarse los resultados de los ensayos en un mínimo de tres lotes de un tamaño de lote que se corresponda con los de la rutina de producción o escalable a la misma, teniendo en cuenta en el último caso que el cambio de escala no debe afectar los atributos de calidad, seguridad y eficacia.
• Especificaciones de calidad
Cuando la especificación de calidad sea de Farmacopea Argentina o de farmacopeas internacionalmente reconocidas, se enumerará la misma indicando las especificaciones y límites aplicados junto con los criterios de aceptación/rechazo. En caso de no estar incluida en Farmacopea Argentina o en farmacopeas internacionalmente reconocidas deberá presentarse la información relacionada a la especificación de calidad: caracterización fisicoquímica, bioquímica e inmunológica del ingrediente farmacéutico biológico activo, perfil de pureza e impurezas, descripción completa de los métodos analíticos y sus límites y criterios de aceptación/rechazo, estándares utilizados, y su correspondiente validación.
De los materiales de envase en contacto directo con el producto, se describirán especificaciones, métodos y criterios de aceptación.
De las materias primas- En los casos en que la especificación de calidad corresponda a farmacopeas oficiales se listarán las especificaciones y límites de aceptación. Para los casos de excipientes que no se encuentren en farmacopeas oficiales, además de lo anterior se presentará la descripción completa del método analítico.
Para los componentes de origen animal y/o humano, además de los antes expuestos se deberá demostrar la ausencia de agentes extraños/externos o la capacidad de ser eliminados o reducidos durante el proceso de fabricación (procedimiento relativo a las encefalopatías espongiformes transmisibles, EET u otros agentes infectivos).
• Estabilidad
Los estudios de estabilidad correspondientes a los ingredientes farmacéuticos activos en las condiciones de almacenamiento y envase propuestos se presentarán de conformidad con la normativa vigente en la materia.
PRODUCTO TERMINADO
PRODUCCION
a) Fórmula de producción, incluyendo tamaño de lote.
b) Producción:
• Debe incluirse un diagrama del flujo de producción señalando los controles del proceso y etapas en las que participen otros establecimientos productores. Esta descripción debe destacar los parámetros de control de calidad del proceso y métodos analíticos utilizados.
• Descripción completa de todo el proceso, métodos de fabricación y sus correspondientes controles.
• Descripción del equipamiento, locales e instalaciones.
• Para el producto en proceso, cuando corresponda, se incluirán especificaciones, límites y descripción de métodos analíticos utilizados, para cada etapa del proceso productivo.
• Descripción de los procedimientos de llenado y cierre para el producto final o producto intermedio.
Procedimientos de acondicionamiento.
• Descripción de los procedimientos aplicables para el mantenimiento de cadena de frío. De corresponder, incluir procedimientos o instructivos relacionados con las medidas, condiciones y precauciones tomadas para el traslado de materiales a diferentes sitios.

• Para los componentes de origen animal y/o humano se deberá demostrar la ausencia de agentes extraños/externos o la capacidad de ser eliminados o reducidos durante el proceso de fabricación (procedimiento relativo a las encefalopatías espongiformes transmisibles, EET u otros agentes infectivos).
c) Demostración de la consistencia de la producción.
- Deben presentarse los resultados de los ensayos en un mínimo de tres lotes de tamaño que se corresponda con los de rutina de producción o escalable a la misma, teniendo en cuenta en el último caso que el cambio de escala no debe afectar los atributos de calidad, seguridad y eficacia.
Los lotes deberán haber sido elaborados con graneles de ingrediente farmacéutico activo diferentes.
Si esto último no resultara posible, dicha situación deberá explicarse y sustentarse.
- Información correspondiente al Protocolo Resumido de Producción y Control de los mismos.
• Métodos de Control
Especificaciones de calidad
a) Del Producto terminado
Si se trata de especificaciones determinadas por el fabricante, debe enviarse la información referida a la misma, la descripción completa de los métodos analíticos y sus límites y criterios de aceptación/rechazo, estándares o materiales de referencia utilizados, y su correspondiente validación.
Si la especificación de calidad es de Farmacopea Argentina o de farmacopeas internacionalmente reconocidas, se describirá la misma indicando las especificaciones y límites aplicados junto con los criterios de aceptación/rechazo.
b) De los Excipientes
Se reflejarán especificaciones y límites solamente en los casos en que la referencia de calidad no corresponda a farmacopeas oficiales. Para los casos de excipientes que no se encuentren en farmacopeas oficiales que se usen por primera vez en productos medicinales, además de lo anterior se presentará la descripción completa del método analítico.
c) De los materiales de envase en contacto directo con el producto.
Se describirán especificaciones, métodos y criterios de aceptación.
Observaciones.
Las especificaciones de calidad mencionadas se presentarán en forma de tabla e independientes de los métodos analíticos, señalando los criterios de aceptación/rechazo con sus rangos de tolerancia. Cuando corresponda se deben especificar los límites de confianza del ensayo.
Los métodos analíticos se describirán detalladamente de manera que pueda repetirse el procedimiento en el laboratorio de análisis.
Si las especificaciones de calidad corresponden al fabricante debe incluirse su identificación mediante siglas, números u otro sistema de codificación adecuado.
MATERIALES DE REFERENCIA.
Debe presentarse la descripción y caracterización de los estándares/ preparaciones de referencia.
ESTUDIOS DE ESTABILIDAD
Los estudios de estabilidad correspondientes a los ingredientes farmacéuticos activos y a los productos terminados en las condiciones de almacenamiento y envase propuestos se presentarán en correspondencia con la normativa vigente.
INFORMACION DE VALIDACIONES DE PROCESOS, REPROCESOS Y METODOS ANALITICOS NO CODIFICADOS
Debe incluirse la información sobre la validación de los procesos, reprocesos y los métodos analíticos empleados, estos últimos cuando se trate de métodos propios no codificados
Anexos
A. Breve descripción de las instalaciones y equipos involucrados en la elaboración del producto
B. Evaluación de la seguridad respecto a los agentes extraños/externos. Medicamentos que

contengan o utilicen en el proceso de fabricación materiales de origen animal y/o humano (procedimiento relativo a las encefalopatías espongiformes transmisibles, EET).
C. Referencias bibliográficas.
CAPITULO IV. INFORMACION PRECLINICA
1 - INDICE DE CONTENIDO
2 - La información preclínica a presentar deberá adecuarse a todos los requerimientos establecidos en la reglamentación vigente sobre Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica, teniendo en cuenta además para los ensayos de toxicidad las siguientes consideraciones:
2.1- Si bien como regla general, los estudios de toxicidad deberán ser realizados en dos especies animales relevantes adecuadas a la naturaleza de este tipo de productos, en ciertos casos la elección de una especie será suficiente (cuando se encuentre una sola especie relevante o en estudios a largo plazo).
De no hallarse al menos una especie relevante, se podrá considerar el uso de animales transgénicos que expresen el receptor humano o el uso de proteínas homólogas. Por último, de no poder cumplir con los requerimientos anteriormente mencionados, se recomendará un estudio a dosis repetidas en una sola especie por un período de tiempo que se definirá de acuerdo al producto en estudio, evaluando funciones específicas y morfología (por ejemplo: cardiovascular, respiratoria, entre otros).
2.2- Evaluación toxicológica de contaminantes e impurezas.
2.3- Cuando se considere adecuado según las características del producto estudiado, se deberán determinar reacciones de antigenicidad (por ej.: anticuerpos antiproducto) e inmunotoxicidad (por ej. para productos propuestos para estimular o suprimir el sistema inmune).
3 - REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS
CAPITULO V. INFORMACION CLINICA
1- INDICE DE CONTENIDO
2- De la información clínica
Considerando, que se hace necesario especificar los requisitos científicos y técnicos requeridos para demostrar la eficacia y seguridad del producto cuya inscripción al registro se solicita, los estudios que se presenten deberán demostrar:
• Las propiedades farmacológicas del producto, relacionándolas en forma cuali-cuantitativa con la indicación/es terapéutica/s que se pretende/n registrar.
• La eficacia farmacológica y la inocuidad relativa en el hombre de manera que la ecuación beneficio/riesgo, para las indicaciones clínicas que se postulen, sea favorable para el paciente.
Se presentarán los resultados de los estudios de modo independiente y su resumen, incluyendo también los no finalizados.
Se incluirán los informes finales con la descripción detallada de los principales aspectos del protocolo y los métodos analíticos utilizados, haciendo énfasis en el diseño de la investigación y el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas vigentes:
• Características de la población estudiada
• Resultados en términos de eficacia (incluye evaluación clínica y biológica, criterio principal de eficacia y otros criterios)
• Resultados clínicos y biológicos relativos a la seguridad
• Evaluación estadística de los resultados
• Presentación de resultados clínicos y de laboratorio en forma de tablas.
• Discusión y conclusiones
• Anexos
• Datos individuales de los pacientes
• Información sobre inmunogenicidad
Los estudios clínicos realizados deberán respaldar la farmacocinética, farmacodinamia, seguridad y eficacia del producto. Los mismos deberán ser realizados de acuerdo a la normativa vigente.
Los estudios clínicos incluirán: estudios de farmacología clínica en Fase I que demuestren la

tolerabilidad y el perfil farmacocinético en humanos. Estudios de farmacología clínica en Fase II donde se demuestre fehacientemente la actividad terapéutica, así como la aparición y magnitud (incidencia y gravedad) de los efectos adversos. Estudios de farmacología clínica de Fase III demostrativos de la eficacia, terapéutica comparada (ensayo clínico controlado), en un número de pacientes significativo, con información adecuada en cuanto a calidad y cantidad de los efectos adversos observados.

INFORMACION POST COMERCIALIZACION

Comprende el procedimiento mediante el cual las empresas y las redes de vigilancia pública generan información que se aporta a la Autoridad Sanitaria sobre la eficacia y particularmente sobre la seguridad de un medicamento biológico, incluidos los de origen biotecnológico, a partir de la experiencia reportada en forma espontánea y/o a través de estudios clínicos de Fase IV.

La evaluación post-comercialización requiere de la implementación de un sistema integral de captación de reportes, análisis epidemiológico, evaluación y manejo de riesgos y procedimientos de reporte e información detallados, que permitan al laboratorio elaborador o importador de un producto biológico o biotecnológico un control del perfil de eficacia y seguridad del mismo a lo largo de su ciclo de vida.

En ese sentido:

a) deberán ser presentados ante esta Administración reportes periódicos de seguridad que permitan una evaluación adecuada de la misma a lo largo del tiempo.

b) durante la etapa de registro del medicamento el solicitante presentará el plan de vigilancia post-comercialización definido.

c) para el efectivo monitoreo post-comercialización, el medicamento biológico/biotecnológico deberá estar claramente identificado.

d) durante la comercialización del medicamento el Titular del Registro informará a esta Administración sobre la aparición de eventos/efectos adversos imprevistos asociados con el mismo que pudieran implicar restricciones en su uso. En ese sentido deberán encontrarse descriptos en forma detallada el sistema de farmacovigilancia y el plan de gestión de riesgos establecidos, debiendo disponerse de documento que acredite la existencia de la infraestructura necesaria y de persona calificada responsable de la farmacovigilancia en la República Argentina para una correcta comunicación de toda reacción adversa que se sospeche o que se produzca en la Republica Argentina, o en un tercer país.

e) Cuando se realicen estudios post comercialización, la información sobre los mismos incluirá:

a. Número de pacientes expuestos

b. Evaluación de reacciones adversas y de sus notificaciones

c. Estudio de la influencia de los factores fisiopatológicos

d. Estudios de impacto en el Sistema Nacional de Salud, cuando corresponda

ESTUDIOS PUBLICADOS Y NO PUBLICADOS

Se presentarán los estudios publicados y no publicados sobre los ensayos en marcha y de los que fueron completados, incluyendo cualquier dato de seguridad obtenido, así como otras informaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

ANEXO II

PROCEDIMIENTOS PARA LA ADMISION, VALIDACION Y EVALUACION DE SOLICITUDES DE INSCRIPCION EN EL REM DE ESPECIALIDADES MEDICINALES DE ORIGEN BIOLOGICO

I- Procedimiento para la Admisión y validación de la solicitud

Esta Administración establecerá el diagrama de flujo para la evaluación de las presentaciones.

A su recepción el área correspondiente de esta Administración verificará que la presentación reúne los requisitos generales previstos para el inicio de su evaluación. En el caso de que la solicitud no reúna los requisitos establecidos, se requerirá al solicitante que subsane las deficiencias según plazos y procedimientos establecidos en la Ley Nacional de Procedimientos Administrativos vigente y su reglamentación.

II- Procedimiento para la Evaluación de la documentación presentada para la solicitud de inscripción en el REM

Admitida la solicitud, las áreas designadas por esta Administración, realizarán la evaluación de la documentación presentada y emitirá el informe correspondiente. A tal efecto, podrá requerirse la presentación de documentación complementaria o aclaraciones al solicitante sobre cualquier punto objeto de la solicitud.

Esta Administración Nacional, a través de las áreas correspondientes, durante la etapa de evaluación, conducirá procedimientos para la verificación de la documentación presentada, pudiendo incluir inspecciones a los establecimientos elaboradores involucrados en el/los procesos de fabricación y control del medicamento sujeto a evaluación, hasta el/los establecimientos del ingrediente farmacéutico activo.

En los casos antes citados, los plazos previstos para la evaluación del expediente quedarán suspendidos hasta que se proporcionen y/u obtengan los datos complementarios requeridos.

Una vez evaluada la documentación y de llegar a informe favorable, esta Administración, emitirá la autorización correspondiente.

III- Comercialización efectiva.

Obtenido el certificado de autorización de la especialidad medicinal de origen biológico, el titular de la autorización comunicará de forma expresa a esta Administración la decisión de iniciar la comercialización del producto autorizado, todo ello siguiendo lo establecido por la reglamentación vigente referente a la autorización de comercialización del primer lote.

ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES DE ORIGEN BIOLOGICO	1.2.BIOL

A- ÍNDICE DE LA PRESENTACIÓN

A.1- CAPITULO I- INFORMACION ADMINISTRATIVA E INFORMACION DE INDICACIONES (FORMULARIO DE SOLICITUD: 1.2 BIOL)

1.	**DEL SOLICITANTE.**	
1.1	Carácter.	
1.2.	Nombre o Razón Social.	
1.3.	Número de legajo.	
1.4.	Domicilio legal.	
1.5.	Dirección Técnica.	
1.6.	Representante legal o Apoderado firmante de la solicitud.	
2.	**DEL TITULAR PROPUESTO DEL CERTIFICADO**	
2.1.	Apellido y Nombre o Razón Social.	
2.2.	Domicilio legal.	
3.	**RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO, ROTULOS Y PROSPECTOS**	
3.1.	Nombre de la especialidad medicinal (comercial).	
3.2.	Nombre del (de los) Ingredientes farmacéutico/ s activo/s	
3.3.	Forma/s farmacéutica/s	
3.4.	Vía/s de Administración	
3.5.	Clasificación farmacológica	
3.6.	Código/s ATC	
3.7.	Indicaciones propuestas	
3.8.	Potencia, concentración o dosis por unidad posológica	
3.9.	Fórmula completa por dosis, unidad de forma farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes.	
3.10.	Origen del/ de los Ingrediente/s Farmacéutico/s activo/s	
3.11.	Descripción sucinta de fuente de obtención del/ de los Ingrediente/s farmacéutico/s Activo/s	
3.12.	Presentación (es) que incluya(n) el envase primario y secundario tanto para dispensación al público como para uso hospitalario	
3.13	Contenido por unidad de venta	
3.14.	Período de vida útil: y condiciones de conservación propuestas para el producto sin reconstituir y reconstituido, esto último cuando corresponda (rango de temperatura, influencia de la humedad y sensibilidad a la luz)	
3.15	Condición de expendio propuesta:	
3.16	Restricciones de uso	

3.17.	Acción terapéutica	
3.18	Propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas	
3.19	Indicaciones	
3.20.	Contraindicaciones	
3.21	Advertencias y precauciones	
3.22.	Uso en embarazo y lactancia	
3.23	Interacciones e incompatibilidades	
3.24.	Efectos secundarios	
3.25	Intoxicación, síntomas, tratamiento de urgencia y antídotos	
3.26	Modo de preparación	
3.27	Posología	
3.28	Rotulo del envase primario	
3.29	Rótulo del envase secundario	
3.30.	Prospecto	
4	**DATOS DE/LOS ESTABLECIMIENTO/S ELABORADOR/ES.**	
4.1.	Fabricante del/los principio/s activo/s (*)	
4.2.	Fabricante del producto terminado (*)	
4.3.	Establecimientos contratados y actividades a desarrollar por cada uno.	
4.4.	Otras plantas que participan en el proceso de fabricación: (*)	

A.2- CAPITULO II- RESUMENES DE LOS CAPITULOS DE LA DOCUMENTACION TECNICA

1	**INDICE DE CONTENIDO**	
2	**INTRODUCCION**	
3	**RESUMEN DE INFORMACION DE CALIDAD**	
3.1.	Introducción	
3.2.	Resumen del ingrediente farmacéutico activo	
3.3.	Resumen del producto terminado	
4	**RESUMEN DE LA INFORMACION DE ESTUDIOD PRECLINICOS**	
5	**RESUMENES DE LA LA INFORMACION CLINICOS**	
6	**ANEXOS**	
6.1	Descripción de las instalaciones y equipos involucrados en la elaboración del producto	
6.2	Evaluación de la seguridad respecto a los agentes extraños/ externos. Medicamentos que contengan o utilicen en el proceso de fabricación materiales de origen animal y/o humano	

A.3. CAPITULO III- INFORMACION DE CALIDAD- FISICOQUIMICA-FARMACEUTICA Y BIOLOGICA

1.	**INDICE DE CONTENIDO**	
2.	**DESARROLLO FARMACEUTICO**	
3.	**COMPOSICION**	
4.	**INGREDIENTE FARMACEUTICO ACTIVO (I.F.A.)**	
4.1.	INFORMACION GENERAL DEL INGREDIENTE FARMACEUTICO ACTIVO	
4.2.	DESCRIPCION DEL PROCESO PRODUCTIVO Y ENVASADO	
4.2.1.	Diagrama del flujo de producción indicando parámetros de control calidad del proceso, especificaciones y referencia a métodos analíticos	
4.2.1.1.	Materiales de partida	
4.2.1.2.	Demostración de ausencia de agentes extraños /externos o capacidad de eliminarlos reducirlos durante el proceso de fabricación	
4.2.1.3.	Criterios de aceptación o rechazo de eventuales reprocesos	
4.2.1.4.	Descripción de procedimientos de llenado y cierre para el I.F.A.	
4.2.1.5.	Descripción de procedimientos de llenado y cierre para el producto intermedio	
4.2.1.6.	Procedimientos de acondicionamiento	
4.2.1.7.	Procedimientos para el mantenimiento de la cadena de frio	
4.2.1.8.	Demostración de la consistencia de la producción	
4.3.	ESPECIFICACIONES DE CALIDAD	
4.3.1.	Especificaciones de calidad del I.F.A.	
4.3.2.	Caracterización, fisicoquimica, bioquimica e inmunológica del IF.A	
4.3.3.	Perfil de pureza e impurezas	
4.3.4.	Descripción de métodos analíticos, sus limites, criterios de aceptación/rechazo, estándares utilizados y validación correspondiente	
4.3.5.	Especificaciones de Calidad de envases en contacto con directo con el producto	
4.3.6.	Especificaciones de Calidad de materias primas/ excipientes	
4.4.	ESTABILIDAD	
5.	**PRODUCTO TERMINADO**	
5.1.	PRODUCCION	
5.1.1.	Fórmula de producción, incluyendo tamaño de lote	
5.1.2.	Producción	
5.1.2.1.	Diagrama de flujo de producción	
5.1.2.2.	Descripción de todo el proceso, métodos de fabricación y sus controles	
5.1.2.3.	Descripción de equipamiento, locales e instalaciones	
5.1.2.4.	Para el producto en proceso, especificaciones, límites y descripción de métodos analíticos para cada etapa del proceso productivo	
5.1.2.5.	Procedimientos de llenado y cierre para producto terminado o intermedio	
5.1.2.6.	Procedimientos de acondicionamiento	
5.1.2.7.	Procedimientos para el mantenimiento de la cadena de frio	

5.1.2.8.	Demostración de ausencia de agentes extraños /externos o capacidad de eliminarlos reducirlos durante el proceso de fabricación	
5.1.3.9.	Demostración de la consistencia de la producción	
5.2.	METODOS DE CONTROL	
5.2.1.	Especificaciones de calidad del producto terminado	
5.2.2.	Especificaciones de Calidad de los excipientes	
5.2.3.	Especificaciones de Calidad de materiales de envase en contacto directo con el producto	
5.2.4.	MATERIALES DE REFERENCIA	
5.2.5.	ESTABILIDAD	
6.	**MATERIALES DE REFERENCIA**	
7.	**ESTUDIOS DE ESTABILIDAD**	
8.	**INFORMACION DE VALIDACIONES DE PROCESOS, REPROCESOS Y METODOS ANALITICOS NO CODIFICADOS**	
9.	**ANEXOS**	
9.1.	Descripción de instalaciones y equipos involucrados en la elaboración	
9.2.	Evaluación de la seguridad respecto a los agentes extraños/ externos. Medicamentos que contengan o utilicen en el proceso de fabricación materiales de origen animal/humano	
9.3.	Referencias bibliográficas	

A.4. CAPITULO IV- INFORMACION PRECLINICA

1.	**INDICE DE CONTENIDO**	
2.	**ESTUDIOS PRECLINICOS**	
3.	**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**	

A.5. CAPITULO V- INFORMACION CLINICA

1.	**INDICE DE CONTENIDO**	
2.	**ESTUDIOS CLINICOS**	
3.	**INFORMACION POST COMERCIALIZACION**	
4.	**ESTUDIOS PUBLICADOS Y NO PUBLICADOS**	
5.	**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**	

A.6 DOCUMENTACIÓN A ADJUNTAR

1.	**Comprobante de pago de arancel**	
2.	**Copia del certificado de habilitación emitido por la A.N.M.A.T. del laboratorio/so propio/s, para la elaboración y control de calidad en la actividad declarada para plantas localizadas en la Republica Argentina**	
3.	**Copia del certificado de habilitación del (de los) laboratorio/s contratado/s para la actividad declarada.**	
4.	**Copia del documento de habilitación como representante de empresa extranjera, de corresponder.**	
5.	**Copia del/los contrato/s con laboratorio/s contratado/s para la elaboración y control de calidad, en la actividad declarada de conformidad con las Buenas Prácticas de Fabricación vigentes**	
6	**Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura emitido por Autoridad Sanitaria de país de origen para la/s planta/s de elaboración y/o terceristas intervinientes**	
7.	**Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación emitido por la A.N.M.A.T- con su correspondiente Disposición respaldatoria**	
8	**Copia del certificado de autorización en el país de origen para el caso de especialidades medicinales que ya cuenten con la autorización de comercialización.**	
9	**Nomina de países donde la especialidad medicinal esta registrada y comercializada para el caso de especialidades medicinales que ya se comercialicen**	
10	**Información respecto a si la especialidad medicinal a registrar se encuentra en proceso de registro ante otra Autoridad Sanitaria (indicar estado) y / o si su autorización haya sido denegada**	
11	**Proyecto de rótulos**	
12	**Proyectos de prospectos**	

B- FORMULARIO 1.2.BIOL

3.21. Advertencias y precauciones

3.22. Uso en embarazo y lactancia

3.23. Interacciones e incompatibilidades

3.24. Efectos secundarios

3.25. Intoxicación, síntomas, tratamiento de urgencia y antídotos

3.26. Modo de preparación

3.27. Posología

3.28. Rótulo del envase primario

3.29. Rótulo del envase secundario

3.30. Prospecto

4	DATOS DEL/LOS ESTABLECIMIENTO/S ELABORADOR/ES

4.1. Fabricante del/los principio/s activo/s (*)

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación Nº:

Nombre del Director Técnico:

Dirección

Calle y número:

Provincia:

Localidad:

Código postal:

Teléfono:

Fax:

4.2. Fabricante del producto terminado (*)

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación Nº:

Nombre del Director Técnico:

Dirección:

Calle y número:

Provincia:

Localidad:

Código postal:

ANEXO IV

GLOSARIO DE TERMINOS

Medicamentos de origen Biológico: Son productos obtenidos a partir de organismos vivos o de sus tejidos. Incluyen a los virus, sueros terapéuticos, toxinas, antitoxinas, vacunas, sangre, componentes o derivados de la sangre, productos alergénicos, hormonas, factores estimulantes de colonias, citoquinas, anticuerpos, heparinas, entre otros. Las fuentes y métodos de producción comprenden pero no se limitan al cultivo de células, microorganismos, extracción a partir de tejidos o fluidos biológicos, técnicas del ADN recombinante, transgénesis, técnicas de hibridoma, propagación de microorganismos en embriones o animales, etc. Son productos utilizados para fines de la prevención, del tratamiento, o del diagnóstico in vivo de ciertas enfermedades.

Medicamentos o especialidades medicinales de origen biotecnológico: A los fines de la presente disposición se entiende por medicamento o especialidad medicinal de origen biotecnológico a todo producto cuyo ingrediente farmacéutico activo sea obtenido mediante el empleo de organismos o células vivas por la tecnología de ADN Recombinante y/o técnicas de hibridoma.

Medicamento o especialidad medicinal Hemoderivado: Medicamento o especialidad medicinal a base de constituyentes sanguíneos preparados industrialmente. Comprenden, entre otros albúmina, factores de coagulación e inmunoglobulinas de origen humano.

Medicamentos Inmunológicos: Son los sueros, las vacunas, las toxinas y los alergenos incluidas las vacunas individualizadas para un paciente específico.

Se entenderá por:

Suero inmune: Agente utilizado para producir una inmunidad pasiva.

Vacunas: preparaciones que contienen sustancias antigénicas capaces de inducir en el hombre una inmunidad activa y específica contra un agente infeccioso, sus toxinas o los antígenos elaborados por éste (Disposición ANMAT Nº 705/05).

Toxinas/ Toxoide: Agentes utilizados para diagnosticar el estado de inmunidad o en terapéutica como inmunomodulador.

Producto alergénico: Todo producto destinado a identificar o provocar una modificación específica y adquirida de la respuesta inmunológica a un agente alergizante.

Vacunas de alérgenos individualizadas: Son las preparadas con agentes inmunizantes, a concentración y dilución específica en base a la correspondiente prescripción facultativa para un paciente Medicamentos para terapias de avanzada:

Se entenderá cualquiera de los siguientes productos para uso humano:

- Medicamento para terapia génica: producto obtenido mediante un conjunto de procesos de fabricación destinados a transferir, in vivo o ex vivo, un gen profiláctico, de diagnóstico o terapéutico (es decir, un trozo de ácido nucleico) a células humanas/animales y su posterior expresión in vivo).
- Medicamento de terapia celular somática: a los fines de la presente disposición se entiende por medicamento de terapia celular somática a la utilización en seres humanos de células somáticas vivas, tanto autólogas (procedentes del propio paciente), como alogénicas (de otro ser humano) o xenogénicas (de animales), cuyas características biológicas han sido alteradas sustancialmente como resultado de su manipulación para obtener un efecto terapéutico, de diagnóstico o preventivo por medios metabólicos, farmacológicos e inmunológicos. Dicha manipulación incluye la expansión o activación de poblaciones celulares autólogas ex - vivo, la utilización de células alogenicas o xenogenicas asociadas a productos médicos empleados in vivo o ex vivo.
- Producto de Ingeniería de Tejidos definido como aquél que contiene o está formado por células o tejidos manipulados por ingeniería y del que se alega que tiene propiedades, se emplea o se administra a las personas para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano. Un producto de Ingeniería de tejidos podrá contener células o tejidos de origen humano, animal o ambos. Las células o tejidos podrán ser viables o no. Podrá contener otras sustancias, como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices.

Copyright © BIREME

Contáctenos