



NACIONAL



DISPOSICION 2009/2007

**ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y
TECNOLOGIA MEDICA (A.N.M.A.T.)**

Salud pública -- Productos para diagnóstico por imágenes -- Preparaciones radiofarmacéuticas para diagnóstico de uso "in vivo -- Categorías -- Requisitos para su solicitud de autorización.
del 09/04/2007; Boletín Oficial 13/04/2007

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-4309-04-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que el Decreto N° 150/92 define como 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".

Que la Resolución (ex M.S. y A.S.) N° 102/98 define los Productos para Diagnóstico de Uso "in vivo" como "productos administrados a seres humanos con el propósito de contribuir al diagnóstico de una enfermedad u otras condiciones, incluida la evaluación del estado de salud, con la finalidad de curar, tratar o prevenir una enfermedad o sus secuelas, cuya efectividad diagnóstica se encuentre comprobada y que en las dosis o concentraciones administradas no posean efecto terapéutico alguno".

Que los Productos Radio Farmacéuticos destinados al diagnóstico por imágenes se encuentran comprendidos en la definición de Productos y/o Reactivos para Diagnóstico de uso "in vivo" mencionada en el considerando anterior.

Que los productos mencionados destinados a ser administrados a seres humanos con fines diagnósticos o de monitoreo clínico deben reunir requisitos de seguridad y eficacia específicos para los fines propuestos, debiendo estar inscriptos en el Registro de Medicamentos de esta Administración Nacional.

Que en cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 4° de la Resolución Ex MS y AS N° 102/98, aplicable en materia de Productos para Diagnóstico de uso "in vivo", corresponde a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica dictar las normas reglamentarias atinentes al registro, fiscalización y control de tales productos.

Que por lo tanto resulta necesario establecer las pautas, documentación y requisitos a presentar para solicitar la autorización de los medicamentos destinados a ser administrados a seres humanos con fines diagnósticos o de monitoreo denominados Productos para Diagnóstico de uso "in vivo".

Que la información y documentación presentadas deben permitir la evaluación de la utilidad diagnóstica declarada del producto, así como su calidad, eficacia y seguridad diagnóstica.

Que los productos utilizados para el diagnóstico por imágenes, en especial las Preparaciones Radiofarmacéuticas administradas a los seres humanos con fines diagnósticos o de monitoreo, deben reunir requisitos de seguridad y eficacia específicos para los fines propuestos.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92, el Decreto N° 197/02 y la Resolución ex M.S. y A.S. N° 102/98.

Por ello,

**EL INTERVENTOR NACIONAL
DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS
Y TECNOLOGIA MEDICA
DISPONE:**

Artículo 1° - A los fines de la presente Disposición se consideran Productos para Diagnóstico por Imágenes a aquellos medicamentos que administrados a seres humanos con fines de diagnóstico o monitoreo, son utilizados con técnicas por imágenes tales como la tomografía computada (CT), ultrasonografía, resonancia magnética nuclear, centellografía u otros, quedando clasificados en dos categorías generales:

Medios de contraste: Medicamentos que comprenden, pero no se limitan, a: compuestos iodados utilizados en radiografía y tomografía computada, iones metálicos paramagnéticos tales como iones de gadolinio, hierro y manganeso unidos a diversas moléculas y utilizados en Resonancia Magnética nuclear, productos utilizados en ultrasonografía diagnóstica.

Preparaciones Radiofarmacéuticas para Diagnóstico de uso "in vivo": Medicamentos que comprenden productos radiactivos que contienen un radionucleído, pudiendo estar éste unido a un ligando o carrier, y que son utilizados en imágenes planares, tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT), tomografía de emisión de positrones (PET) u otras técnicas diagnósticas. A los efectos previstos en esta Disposición, se consideran Preparaciones Radiofarmacéuticas para Diagnóstico de uso "in vivo" o Agentes para Radiodiagnóstico de uso "in vivo" a los productos destinados a ser usados en el diagnóstico o monitoreo de una enfermedad o manifestación de una enfermedad en seres humanos, que exhiben desintegración espontánea de un nucleído inestable con la emisión de partículas nucleares o fotones, estando comprendidos los juegos de reactivos no radiactivos y generadores de nucleídos utilizados en la preparación de estos productos.

Art. 2° - La presente Disposición será de aplicación al registro de los Medicamentos denominados Preparaciones Radiofarmacéuticas para Diagnóstico de uso "in vivo". La presentación de solicitudes de autorización de Preparaciones Radiofarmacéuticas destinados al diagnóstico de uso "in vivo" deberá incluir en forma expresa las indicaciones o destino de uso de los mismos.

Art. 3° - A los fines del Artículo 2° de la presente Disposición, las Preparaciones Radiofarmacéuticas para Diagnóstico de uso "in vivo" quedarán clasificadas en las siguientes categorías según indicaciones de uso:

Categoría 1- Delineación de Estructura: Productos destinados a la localización de estructuras anatómicas normales o a la distinción entre estructuras anatómicas normales y anormales.

Categoría 2- Evaluación del Estado Funcional, Fisiológico o Bioquímico: Productos destinados a la evaluación de procesos funcionales, fisiológicos o bioquímicos normales cuando una alteración en los mismos sean comunes a diversas patologías o condiciones, no teniendo indicaciones diagnósticas para una patología o condición en particular.

Categoría 3- Establecimiento o Detección de una Enfermedad o Patología: Productos utilizados como ayuda en la detección, localización o caracterización de una enfermedad o estado patológico específico.

Categoría 4- Monitoreo diagnóstico o seguimiento terapéutico de un paciente: Productos que mediante la obtención de imágenes proveen información que permite el monitoreo diagnóstico o la toma de decisiones apropiadas para el seguimiento terapéutico del paciente.

Las indicaciones de uso establecidas para un mismo producto podrán estar comprendidas en más de una de las categorías antes establecidas. Cuando la indicación de uso sea diferente a las contempladas en la clasificación antes presentada, el solicitante deberá señalar la indicación propuesta y los métodos utilizados para demostrar su eficacia.

Art. 4° - A fin de solicitar la autorización de una nueva Preparación Radiofarmacéutica para Diagnóstico de uso "in vivo", el establecimiento elaborador y/o importador deberá en todos los casos presentar la documentación e información que consta en el ANEXO I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

Art. 5° - Para el registro de Preparaciones Radiofarmacéuticas importadas, el establecimiento importador deberá presentar además de la documentación e información que consta en el ANEXO I citado en el artículo 4°, constancia de autorización del producto emitida por Autoridad Sanitaria de por lo menos un país de la Unión Europea, USA, Canadá, Japón, Confederación Helvética, Israel o Australia.

Si el producto fuese elaborado en algún país fuera de los considerados, además de la constancia antes citada, el importador deberá solicitar al I.NA.ME. inspección de la planta elaboradora, siendo requisito indispensable que dicho país cuente con legislación sanitaria específica para el registro de estos productos y de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación por parte del establecimiento elaborador.

Art. 6° - La información sobre la eficacia y seguridad de la Preparación Radiofarmacéutica para Diagnóstico de uso "in vivo" deberá ser presentada de conformidad con lo establecido en el ANEXO II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

Art. 7° - Para solicitar la autorización de una Preparación Radiofarmacéutica para Diagnóstico de uso "in vivo" considerada similar a otra ya autorizada, se deberá presentar la documentación e información que consta en el ANEXO III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

Art.8° - En aquellos casos en los que se solicite autorización de una Preparación Radiofarmacéutica para Diagnóstico de uso "in vivo" considerada similar a otra ya autorizada pero que exista una modificación de excipientes o componentes no activos, deberá demostrarse que dicha modificación no altera la seguridad del producto ni la cantidad y/o concentración del principio activo en el producto terminado. La información a presentar será la siguiente: a) Similitud con un producto autorizado en cuanto a la vía de administración, componente inactivo y en el mismo intervalo de concentración; b) Justificación del cambio del componente inactivo; c) Comparación de las propiedades físicas y químicas (pH, osmolaridad, toxicidad, etc); d) Información que demuestre que la modificación de los componentes inactivos no modifican esas propiedades.

Art. 9° - Cuando una Preparación Radiofarmacéutica de uso "in vivo" pueda ser utilizada con fines diagnósticos y terapéuticos, la misma deberá ser registrada de acuerdo a la reglamentación vigente para cada uno de los fines propuestos.

Art. 10. - Esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica se expedirá en un plazo de 120 (ciento veinte) días hábiles con respecto a la solicitud de autorización para la venta de productos para diagnóstico de uso "in vivo". Transcurrido el plazo, el interesado podrá solicitar a la Administración que se expida al respecto, aceptando o rechazando la petición.

Art. 11. - El referido plazo quedará automáticamente suspendido mientras se encuentre pendiente la entrega de documentación solicitada para la evaluación del producto.

Art. 12. - A los fines de verificar el cumplimiento de la presente Disposición, el Instituto Nacional de

Medicamentos efectuará inspecciones con o sin retiro de muestras en los laboratorios elaboradores, fraccionadores y/o importadores, en los depósitos de los mismos, depósitos aduaneros, distribuidores y bocas de expendio.

Art. 13. - La presente Disposición entrará en vigencia dentro de los 60 (sesenta) días corridos, contados a partir del día siguiente al de su publicación en el Boletín Oficial.

Art. 14. - Regístrese, anótese, comuníquese a quienes corresponda, publíquese en el Boletín Informativo, dése a la Dirección Nacional de Registro Oficial para su publicación, cumplido, archívese PERMANENTE.

- Manuel R. Limeres.

ANEXO I

ANEXO I

1	REQUERIMIENTOS GENERALES
1.1	<p>NOTA DE PRESENTACION</p> <ul style="list-style-type: none"> • Motivo de la presentación. • Nombre y domicilio del establecimiento elaborador/ importador. • Nombre del producto. • Nombre, firma y aclaración del Representante legal y Director Técnico.
1.2	DOCUMENTACION
1.2.1	Copia de habilitación del establecimiento importador y/o elaborador.
1.2.2	Copia de la inscripción del Director Técnico.
1.2.3	Copia de la habilitación extendida por la Autoridad Regulatoria Nuclear para el establecimiento (permiso institucional) y para el profesional responsable en la manipulación de material radioactivo (permiso individual).
1.2.4	Contrato con el establecimiento elaborador y copia de la habilitación en caso de tercerización de etapas de elaboración.
1.2.5	Contrato con el establecimiento que realizará controles de calidad específicos y copia de habilitación del mismo en caso de tercerizar ensayos de control de calidad considerados de alta complejidad.
1.2.6	<p>Para productos importados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contrato de representación con el elaborador del producto. • Certificado de autorización del producto como medicamento en el país de origen. • Certificado de B.P.F.y C. del establecimiento elaborador emitido por la Autoridad Sanitaria competente del país de origen. • Para el registro de Preparaciones Radiofarmacéuticas importadas, el establecimiento importador deberá presentar constancia de autorización del producto emitida por Autoridad Sanitaria de por lo menos un país de la Unión Europea, o de los Estados Unidos de América, Canadá, Japón, Confederación Helvética, Israel o Australia. • Si el producto fuese elaborado en algún país fuera de los considerados, además de la constancia antes citada, el importador deberá solicitar al I.NA.ME. inspección de la planta elaboradora, siendo requisito indispensable que dicho país cuente con Legislación Sanitaria específica para el registro de estos productos y de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación por parte del establecimiento elaborador.
1.2.7	Comprobante de pago del arancel correspondiente.

	1.3	DATOS DEL SOLICITANTE
	1.3.1	Datos del Titular <ul style="list-style-type: none"> • Nombre o Razón social. • Domicilio de la empresa. • N° de Disposición de Habilitación.
	1.3.2	Dirección técnica <ul style="list-style-type: none"> • Nombre del Director Técnico. • N° de Disposición habilitante. • N° de Matrícula.
	1.3.3	Datos del Representante legal <ul style="list-style-type: none"> • Nombre. • Domicilio.
	1.3.4	Datos del Titular del Certificado (En casos de productos importados) <ul style="list-style-type: none"> • Nombre. • Domicilio de la planta elaboradora.
	1.4	NOMBRE DEL PRODUCTO
	1.4.1	Marca Comercial.
	1.4.2	Nombre Propio o común.
	2	REQUERIMIENTOS DEL PRODUCTO
	2.1	<p>GENERALES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nombre comercial del Producto. • Nombre Propio o común. • Principio Activo. • Código ATC. • Fórmula Molecular. • Fórmula Estructural de la molécula marcada o de los Precursores de los Radiofármacos. • Indicaciones de Uso. • Forma farmacéutica. • Forma de Presentación. • Concentración y dosis. • Vía de administración. • Envase primario. • Período de vida útil. • Condiciones de conservación. • Período de vida útil del Radiofármaco preparado. • Condiciones de conservación del Radiofármaco preparado. • Contraindicaciones. • Advertencias y precauciones de uso. • Interacciones con otros medicamentos. • Efectos indeseables. • Propiedades farmacológicas. • Propiedades farmacocinéticas. • Datos de biodisponibilidad (si correspondiere). • Datos de estudios preclínicos (sólo para productos nuevos). • Datos de estudios clínicos (sólo para productos nuevos).† <p>Información complementaria según:</p> <p>1) RADIONUCLEIDOS PRECURSORES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación del radionucleido indicando nombre y símbolo químico. • Pureza radioquímica. • Pureza radionucleídica. • Actividad. • Concentración de actividad. • Actividad específica. <p>2) GENERADORES DE RADIONUCLEIDOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descripción general del sistema. • Identificación de los Radionucleidos presentes indicando nombre y símbolo químico. • Instrucciones para la elución. • Características de pureza del eluido. • Dosimetría del eluido.
	2.2	COMPOSICION Y COMPONENTES: deben detallarse los componentes activos e inactivos y la composición cuali-cuantitativa del producto.
	2.2.1	Principio activo: indicar el contenido porcentual o por unidad de la forma farmacéutica.
	2.2.2	Componentes no activos: identificar los componentes por sus nombres químicos indicando su concentración y contenido porcentual o por unidad de la forma farmacéutica. <ul style="list-style-type: none"> • Correctivos. • Antioxidantes. • Emulgentes. • Tensioactivos. • Vehículos y excipientes. • Otros.
	2.3	MÉTODOS DE ELABORACION <ul style="list-style-type: none"> • Fórmula patrón, lote piloto y tamaño de lote propuesto, indicando el estado completo de componentes (se encuentren o no presentes en el producto terminado) y las cantidades utilizadas en la formulación del lote. • Manual de producción propuesto. • Instrucciones para la elaboración/ procesamiento. • Descripción de los métodos de elaboración incluyendo métodos de síntesis y purificación si correspondiere, indicando infraestructura y equipamiento utilizado. • En casos de tercerización de etapas de elaboración deberán indicarse las mismas y el establecimiento elaborador contratado.

2.4	METODOS DE CONTROL En casos de tercerización de ensayos de control de calidad considerados de alta complejidad, deberá indicarse lugar de realización.
2.4.1	Control de Materia Prima <ul style="list-style-type: none"> Componentes Activos Descripción de las materias primas, con sus respectivas especificaciones, indicando farmacopeas o códigos oficiales en los que figuran. <ul style="list-style-type: none"> Técnica de Muestreo. Origen de los principios activos. Caracteres generales. Fórmula empírica. Nombre químico. Sinonimia. Fórmula desarrollada. Peso molecular. Solubilidad. Aspecto. Ensayos de identificación y pureza indicando sus respectivos límites de aceptabilidad. Componentes Inactivos Para los componentes utilizados en la formulación del producto deben indicarse especificaciones y calidad indicando farmacopeas o códigos oficiales en los que figuran. <ul style="list-style-type: none"> Ensayos generales y de identificación y pureza indicando sus respectivos límites de aceptabilidad. Otros Componentes Deberá presentarse un listado de todos los demás componentes utilizados durante los procesos de síntesis y purificación del producto, si correspondiere (ej: reactantes, químicos, solventes, reactivos) indicando especificaciones y calidad indicando farmacopeas o códigos oficiales en los que figuran. <ul style="list-style-type: none"> Ensayos generales y de identificación y pureza indicando sus respectivos límites de aceptabilidad. Sustancias de Referencia- Especificaciones
2.4.2	Control de envases Descripción de los envases y sistemas de cierre incluyendo descripción física (ej. tamaño, forma, volumen), materiales y calidad de los mismos, composición de tapones y virulas, compatibilidad del envase y sistema de cierre. <ul style="list-style-type: none"> Técnicas de muestreo. Controles realizados y límites de aceptación.
2.4.3	Controles durante el Proceso
2.4.4	Control de Producto Terminado <ul style="list-style-type: none"> Especificaciones del producto terminado. Técnicas de muestreo. Aspecto: claridad, color y libre de partículas extrañas. Ensayos de identificación. Ensayos de pureza. Ensayos farmacotécnicos. pH Osmolaridad. Ensayos de pirogénicos/ endotoxinas. Ensayo de esterilidad. Control higiénico. Ensayos de toxicidad. Determinación del Volumen contenido. Otros ensayos según tipo de producto. Juegos de reactivos <ul style="list-style-type: none"> Identificación y requisitos de calidad en relación a los precursores radiactivos que se utilizarán en la preparación del radiofármaco. Pureza radioquímica. Tamaño y número de partículas (cuando corresponda). Contenido de agregados de albúmina (cuando corresponda). Biodistribución. Aquellos indicados específicamente en Farmacopea Nacional o Internacionalmente reconocidas. Generadores de radionucleidos Control de calidad de los eluidos <ul style="list-style-type: none"> Determinación de pH Determinación de aluminio. Pureza radionucleídica indicando límites de aceptabilidad. Determinación química de Molibdeno-99. Determinación de impurezas gamma emisoras. Pureza radioquímica indicando límite de aceptabilidad. Actividad específica. Control de calidad de parámetros de elución <ul style="list-style-type: none"> Determinación del perfil de elución de los generadores. Determinación del rendimiento de la elución. Radionucleidos precursores <ul style="list-style-type: none"> Pureza radionucleídica. Pureza radioquímica. Actividad específica.
2.5	ESTABILIDAD DE LA FORMA FARMACEUTICA <ul style="list-style-type: none"> Selección del número de lotes

ANMAT Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica	REGISTRO DE PRODUCTOS DE DIAGNOSTICO PARA USO "IN VIVO"	CODIGO (.....)
	PRODUCTOS O PREPARACIONES RADIOFARMACEUTICAS	

FORMULARIO

Datos a completar de acuerdo a lo establecido detalladamente en los puntos 1.3 a 5 del ANEXO I de la Disposición N°

1	REQUERIMIENTOS GENERALES (No llenar este espacio)
1.3	DATOS DEL SOLICITANTE
1.3.1	Datos del Titular
1.3.2	Dirección técnica
1.3.3	Datos del Representante legal
1.3.4	Datos del Titular del Certificado (en caso de productos importados)
1.4	NOMBRE DEL PRODUCTO
1.4.1.	Marca comercial
1.4.2.	Nombre propio o común.
2.	REQUERIMIENTOS DEL PRODUCTO (No llenar este espacio)
2.1.	GENERALES
2.2	COMPOSICION Y COMPONENTES
2.2.1	Principio activo.
2.2.2	Componentes no activos
2.3	METODOS DE ELABORACION
2.4	METODOS DE CONTROL
2.4.1	Control de materia prima
2.4.2	Control de envases
2.4.3	Controles durante el proceso
2.4.4	Control del producto terminado
2.5	ESTABILIDAD DE LA FORMA FARMACEUTICA
3	ROTULOS EXTERNOS
4	ROTULOS INTERNOS
5	INSTRUCCIONES DE USO

ANEXO II

REQUISITOS COMPLEMENTARIOS A PRESENTAR PARA SOLICITAR AUTORIZACION DE PREPARACIONES RADIOFARMACEUTICAS PARA DIAGNOSTICO DE USO "IN VIVO".

La evaluación de la eficacia diagnóstica y de la seguridad de las Preparaciones Radiofarmacéuticas para Diagnóstico de uso "in vivo" deberá ser demostrada mediante los estudios clínicos correspondientes.

1	<p>EVALUACION DE LA EFICACIA</p> <p>La eficacia debe ser establecida mediante la evaluación de la capacidad del producto para proveer información clínica de utilidad relacionada con las indicaciones de uso conforme a las categorías propuestas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Categoría 1: Deberá demostrarse mediante estudio clínico la capacidad de localizar estructuras anatómicas y caracterizar su anatomía. • Categoría 2: Deberá demostrarse mediante estudio clínico la capacidad para medir funciones o procesos fisiológicos, bioquímicos o moleculares. • Categoría 3: Deberá demostrarse mediante estudio clínico que el producto posee suficiente exactitud para detectar o caracterizar una enfermedad o patología. • Categoría 4: Deberá demostrarse mediante estudio clínico la utilidad del producto para el monitoreo diagnóstico o el seguimiento terapéutico del paciente.
2	<p>EVALUACION DE LA SEGURIDAD</p> <p>Los factores a tener en cuenta al establecer la seguridad del producto deben incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La farmacología y toxicología de la Preparación Radiofarmacéutica incluyendo el radionucleido, carrier o ligando cuando corresponda. • Riesgos de un diagnóstico incorrecto. • Reacciones adversas del producto tales como reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, respuesta inmunológica, cambios en las funciones fisiológicas o bioquímicas de los

