

ANMAT provision No. 513/2019

SEEN Law 16.463, Decrees Nros. 9763/64, 150/92 (to 1993), and 815/82 and its regulations amendments and complementary, Decrees Nros. 434/16 and 891/17 and the EX-2019-02584868-APN-ANMAT # MSYDS of this NATIONAL ADMINISTRATION OF MEDICINES, FOOD AND MEDICAL TECHNOLOGY; Y

CONSIDERING

That Article 2 of Decree No. 150/92 (to 1993), regulation of the Medicines Law No. 16,463, establishes that the commercialization of medicinal or pharmaceutical specialties in the local market will be subject to prior authorization from the national health authority and that the medicinal or pharmaceutical specialties authorized for sale in the market national will be those registered in a special register.

That this NATIONAL ADMINISTRATION OF MEDICINES, FOOD AND TECHNOLOGY MEDICAL, in its character as a decentralized agency operating in the orbit of the SECRETARIAT OF REGULATION AND SANITARY MANAGEMENT of the SECRETARIAT OF GOVERNMENT OF HEALTH of the MINISTRY OF HEALTH AND SOCIAL DEVELOPMENT has the attribution, in accordance with established in Decree No. 1490/92 and its amendments, to authorize, certify, register and register in compliance with the relevant provisions, drugs, chemicals, reagents, pharmaceutical forms, and medications, which, after registration, will be incorporate the Medicinal Specialty Registry (REM) to which the aforementioned Article 2 of Decree No. 150/92 (to 1993) and which is in charge of this Administration National.

That Article 3 of Decree No. 150/92 (to 1993) establishes that its provisions shall be will apply to cases of applications for registration to the registration of medicinal specialties to elaborated in our country and those to be imported from countries included in Annex II that result similar to others already registered in the Registry; and requests for registration of medicinal specialties to be elaborated in our country, authorized for their public consumption in at least one of the countries that make up Annex I even if it was a novelty within the registry of the health authority.

That on the one hand, after the inscription of the medicinal specialty in REM, and in agreement With the provisions of the ANMAT Provision No. 5743/09, the first step must be initiated lot in order to apply for marketing authorization and a consistent technical verification in the verification of the methods of control, elaboration, stability and capacity tests operative

That pursuant to article 3 of the ANMAT Provision No. 5743/09, it is established that the effects of carrying out the technical verification prior to commercialization, the owner of the registry must communicate irrefutably to this National Administration the start date of the the elaboration or quality control of the first batch imported to be marketed with a minimum advance of fifteen (15) calendar days.

On the other hand, the international legislative framework foresees mechanisms for the cancellation of those health records of medicines that are not commercialized.

That also the maintenance of authorizing certificates that are not commercialized supposes a heavy administrative burden for this Organization that is not reflected in the benefit for the population.

That in this sense, Article 2 of Decree No. 815/1982 establishes that medicines that they are authorized, must be elaborated and launched for sale, in its different forms pharmaceuticals, packaging and authorized contents, within one hundred and eighty (180) days of the date on which the respective certificate is issued.

That in order to optimize State resources for the benefit of the community, it is necessary to gradually harmonize the deadlines between registration in the REM, the technical verification prior to the commercialization and the launch for sale of the authorized medications.

On the other hand, Decree No. 434 of March 1, 2016 approved the Plan of Modernization of the State as the instrument through which the central axes are defined, the priorities and the foundations to promote the necessary actions aimed at make the State the main guarantor of transparency and the common good.

That, consequently, within this framework, the need to initiate a process of modification and simplification of applicable standards in order to provide a rapid response and transparent to the requirements of the citizen.

That Decree No. 891/17 was passed for these purposes, which approved GOOD PRACTICES MATTERS OF SIMPLIFICATION applicable for the operation of the National Public Sector and the dictation of the regulations and their regulations.

That Article 3 of the aforementioned Decree established that the National Public Sector must ensure the dictation of simple, clear, precise and easy to understand rules, being necessary make up-to-date texts of the regulatory norms and the Guidelines of the procedures to their position.

That in this context the need to introduce changes aimed at obtaining of further refinement in the EMR registration process for products within the terms of article 3 of Decree No. 150/92 (to 1993) for medicinal specialties with Active Pharmaceutical Ingredients (IFA) of synthetic origin and semi-synthetic that do not require demonstration of Bioequivalence and / or Bioavailability.

That, in addition, on the basis of the experience acquired, and with the objective of giving greater transparency, efficiency and agility to the administrative procedures involved, it has been developed a "Guide for the Evaluation of application for registration in the REM, framed in the Article 3 of Decree 150/92 (to1993), of medicinal specialties with Ingredients Active Pharmaceutical (IFA) of synthetic and / or semi-synthetic origin that do not require demonstration of Bioequivalence and / or Bioavailability ".

That in the exposed framework, the measures contained in this provision are aimed at the improvement of the technical-administrative management process, from the perspective of Administration and the regulated industry, in order to broaden the bases of interaction and cooperation that every health process requires to be effective.

That in this sense, this standard, besides incorporating an improvement to the technical process-administrative management, constitutes a concrete action tending to deepen the measures

oriented to the continuous evaluation of the quality and safety of medicinal specialties enrolled in REM.

That the National Institute of Medicines and the General Directorate of Legal Affairs have taken the intervention of its competence.

That it is acting by virtue of the powers conferred by Decree No. 1490/92 and its

modifying

Thus;

THE NATIONAL ADMINISTRATOR OF THE NATIONAL MEDICINES ADMINISTRATION,
FOOD AND MEDICAL TECHNOLOGY

HAS:

ARTICLE 1.- The application for registration in the Registry of Medicinal Specialties (REM), framed within the terms of Article 3 of Decree No. 150/92 (to 1993), of medicinal specialties, with Active Pharmaceutical Ingredients (IFA) of synthetic origin and / or semi-synthetic, which do not require demonstration of Bioequivalence and / or Bioavailability ", will be governed by the procedure that, as Annex I (IF-2019-02757730-APN-ANMAT # MSYDS), forms an integral part of this provision.

ARTICLE 2.- Approve the "Guide for the Evaluation of registration application in the REM, framed in article 3 of Decree 150/92 (to1993), of medicinal specialties with Active Pharmaceutical Ingredients (IFA) of synthetic and / or semi-synthetic origin that do not require demonstration of Bioequivalence and / or Bioavailability ", that as Annex II (IF-2019- IF-2019-02760449-APN-ANMAT # MSYDS), is an integral part of this provision.

ARTICLE 3. - Holders of products that are registered according to the established procedure in Article 1 of this provision, they will have a maximum period of 30 working days administrative procedures to request verification of first batch and 35 administrative working days to complete the marketing authorization procedure. Upon expiration of the referred periods, the technical verification process must be completed and approved provided in the ANMAT Provision No. 5743/09.

The periods shall begin to run from the first administrative business day following that of the notification to the interested party of the administrative act of inscription of the medicinal specialty.

ARTICLE 4.- The holders of the products that have the authorization provided in the preceding article, and from the first administrative business day following the signature of the Minutes with favorable technical report, will have a maximum period of 180 business days administrative procedures for the placing on the market of said product and to communicate Administration effective marketing.

When the elaboration and commercialization has as its sole purpose the export, it must be communicate this condition to the health authority.

ARTICLE 5.- When the owner of the product does not comply with the provisions of the Articles 3 and 4 of this provision, will proceed to deregister the registration without further procedure through the issuance of the relevant administrative act.

Page 4

ARTICLE 6.- The owner of any product registered in the REM, framed in the terms of the Article 3 of Decree No. 150/92 (to 1993) for medicinal specialties with Ingredients Active Pharmaceutical (IFA) of synthetic and / or semi-synthetic origin that do not require demonstration of Bioequivalence and / or Bioavailability, whose effective commercialization would have discontinued upon the entry into force of this provision, shall have a period of time maximum of 180 administrative business days, in accordance with article 4 of this act, for carry out the placing on the market of said product and communicate to the Administration its effective commercialization.

In case of non-compliance, the registration will be deregistered without further dictation of the pertinent administrative act.

ARTICLE 7.- As of the entry into force of this act and for the assumptions provided for in Article 1 of this provision shall not apply to the procedure established in the ANMAT Provision No. 680/2013.

ARTICLE 8.-Disposition No. 3962/2017 shall be rendered null and void.

ARTICLE 9 - This provision shall enter into force after 60 administrative working days as of its publication in the Official Gazette.

ARTICLE 10.- In a

ANNEX I

The application process for registration in the REM will be carried out through a electronic management system with digital signature which can be accessed through the *Website* of this National Administration.

All the documentation that is included in the procedure will have the character of Affidavit and must be signed digitally by the Technical Director and / or Technical Co-Director, as well as by the Legal Representative and / or Representative of the applicant firm, who, in that capacity, will be responsible of the veracity of the information entered in the System.

DEADLINES

In accordance with the provisions of Decree No. 150/92 (to 1993) as of the presentation of the application for registration of the medicinal specialty is

NATIONAL ADMINISTRATION OF MEDICINES, FOOD AND TECHNOLOGY

MEDICAL must be issued within a period of 120 calendar days.

The procedure may be objected (deadline) by this Administration

National, through the intervening areas, suspended, in each court,

the term established by article 3 of Decree No. 150/92 (to 1993).

The suspension of the deadlines will start running from the next business day

to the notification to the interested party.

Once the observation is corrected, from the first following business day

the terms will be resumed.

IF-2019-02757730-APN-ANMAT # MSYDS

Page 1 of 6

Page 6

In order to respond to the deadlines made by this

Administration, the deadlines established in Article 1, subsection e- will apply.

4) of Law 19,549, under warning that these deadlines expire and without

If there is a response or an insufficient response, a

new term cut, if applicable, or proceed to dictate the act

administrative refusal.

All notifications will be made through the Management system

Electronic Documentary (GDE). For these purposes, the

first business day following the date of notification.

MODIFICATIONS DURING THE PROCESSING

During the process, no modifications can be introduced regarding the

technical-administrative information required by current technical regulations,

except that those that were necessary in function of the requirements that

This Administration could carry out during the evaluation of the procedure.

SILENCE OF THE ADMINISTRATION

Once the term of 120 calendar days mentioned above has expired so that this

Administration is issued, the interested party may require, by reliable means,

that within the term of 10 calendar days the administrative act of

authorization or corresponding denial.

DENIAL

IF-2019-02757730-APN-ANMAT # MSYDS

Page 2 of 6

Page 7

Applications for registration in the REM of a Medical Specialty may be denied in the following non-exhaustive cases:

- When the inscription that is requested, does not correspond to the supposed referred to in Article 1 of this provision.
- When the benefit-risk ratio is not favorable.
- When the therapeutic efficacy is not sufficiently justified.
- When it is not demonstrated that the medicine has the composition qualitative and quantitative declared, or when it does not have the quality adequate
- When the information and / or documentation provided by the applicant is erroneous, fails to comply with current regulations, is inconsistent and / or does not correspond with what was stated in the registration dossier.
- When the files attached by the applicant, either in the initial presentation or when answering an observation, no contain effectively the documentation they claim to contain.
- When the expiration of the term / s granted to the applicant to carry out a correction, and it had not been corrected.
- In all cases in which this National Administration deems it relevant to safeguard public health.

START OF THE PROCESS

In order to start the process, the interested party must attach the entirety of the information and documentation established in Article 3 of the Decree 150/1992 (to 1993) taking into account the guidelines established in the

IF-2019-02757730-APN-ANMAT # MSYDS

Page 3 of 6

"Guide for the Evaluation of application for registration in the REM, framed in Article 3 of Decree 150/92 (to 1993), of medicinal specialties with Active Pharmaceutical Ingredients (IFA) of synthetic and / or semi-synthetic origin that do not require demonstration of Bioequivalence and / or Bioavailability " approved by this provision.

Once the information and corresponding documentation has been entered, the system will automatically assign a file number with which you can consult the status of the procedure in the File System of this Administration, or in the system that replaces it in the future.

EVALUATION OF THE PROCESS

1-Once the process has begun, the evaluation of the information will be carried out technical-administrative in the EVALUATION UNIT that will work in the of the Directorate for the Evaluation and Registration of Medicines (DERM) of the National Institute of Medicines (INAME).

Through the SUB UNIT OF VALIDATION OF TECHNICAL INFORMATION will carry out the technical-administrative verification of the documentation within a period of 5 consecutive days. In case of observations, the DERM will proceed to cut of corresponding term. If compliance with the requirements is not met, will dictate the pertinent administrative denial.

Once the evaluation referred to in the preceding paragraph has been approved, the file will be sent to the SUB UNIT OF EVALUATION OF TECHNICAL CHARACTERISTICS

(PHARMACOLOGY, PHYSICAL CHEMISTRY, PHARMACOTECNIA, CAPACITY

IF-2019-02757730-APN-ANMAT # MSYDS

Page 4 of 6

PRODUCTIVA and MICROBIOLOGY) that will have a term of 60 calendar days to perform the evaluation.

Once the pertinent evaluations have been carried out and if there are any observations procedure, the DERM will make a term cut that will include all the observations made. Answered observations, if the interested party

ANMAT Provision No. 513/2019 SEEN Law 16.463, Decrees Nros. 9763/64, 150/92 (to 1993), and 815/82 and its amended rules attach documentation and / or insufficient information or do not respond to required, the DERM will make a final cut of term. If again I do not know comply with what is required, the administrative act will be dictated relevant refusal.

Once the previous evaluations have been approved, intervention will be given to the SUB UNIT OF EVALUATION OF SIGNS AND PROSPECTS AND RISK MANAGEMENT PLAN that will have a term of 30 calendar days to carry out the evaluation.

The procedure may be observed by the DERM and the observations answered, If the interested party encloses documentation and / or insufficient information or does not respond to what is required, the DERM will make a final cut. Yes Once the requisite is not complied with, the act will be dictated administrative refusal.

2-Issued the favorable reports of the Sub Units involved, will send the file to the Directorate of the National Institute of Drugs (INAME) for the purpose of conducting a comprehensive evaluation within 3 days corridos

3-Once the provisions of the previous point have been complied with, the file will be sent to the General Directorate of Legal Affairs where the evaluation should be carried out of the process within a period of 7 calendar days.

IF-2019-02757730-APN-ANMAT # MSYDS

Page 5 of 6

Page 10

If the compliance with the legal requirements demanded by the applicable regulations, the corresponding favorable opinion will be issued.

If there are observations, the procedure may be objected. If the interested party attach insufficient documentation or do not respond to what is required, the pertinent administrative denegatory will be issued.

4-With the opinion of the General Directorate of Legal Affairs will be given intervention to the Technical Secretariat of this Administration, which will have its charge for the review of the draft of the administrative act to be issued and will have a period of 10 calendar days to be issued.

The project can be observed and should be sent to the Evaluation Unit of the DERM and / or to the General Directorate of Legal Affairs as appropriate.

Once the observation is rectified, the Technical Secretariat will carry out a new revision.

5- Carried out the revision of the device project, within a period of 5 running days

the corresponding administrative act will be subscribed through

which will register the Medical Specialty to the corresponding record.

IF-2019-02757730-APN-ANMAT # MSYDS

Page 6 of 6

Page 11

Argentine Republic - National Executive Branch
2019 - Year of Exportation

**Additional Signature Sheet
Annexed**

Number: IF-2019-02757730-APN-ANMAT # MSYDS

BUENOS AIRES CITY
Tuesday, January 15, 2019

Reference: ANNEX I - REGISTRATION APPLICATION PROCEDURE IN THE REM
ART 3RO.

The document was imported by the GEDO system with a total of 6 pages / s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn = ELECTRONIC DOCUMENTARY MANAGEMENT - GDE, c = AR, ou = MINISTRY OF MODERNIZATION,
ou = SECRETARY OF ADMINISTRATIVE MODERNIZATION, serialNumber = CUIT 30715117564
Date: 2019.01.15 15:38:49 -03'00'

Carlos Alberto Chiale
Administrator
National Administration of Drugs, Food and Technology
Medical

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
 GDE - ELECTRONIC DOCUMENT MANAGEMENT, GDE,
 DN: cn = MINISTRY OF MODERNIZATION, ou = SECRETARY OF
 ADMINISTRATIVE MODERNIZATION, serialNumber = CUIT
 20190115155850-03'00'

**GUIDE FOR THE EVALUATION OF APPLICATION FOR ENROLLMENT IN
 REM, ENCUADRADA IN ART. 3 ° OF DECREE 150/92 (to
 1993), OF MEDICINAL SPECIALTIES WITH INGREDIENTS
 ACTIVE PHARMACEUTICALS (IFA) OF SYNTHETIC ORIGIN AND / OR
 SEMISINTÉTICO THAT DO NOT REQUIRE DEMONSTRATION OF
 BIOEQUIVALENCE AND / OR BIOAVAILABILITY**

INDEX

1.0	INTRODUCTION	P. 3
2.0	NORMATIVE BACKGROUND	3
3.0	OBJECTIVES	4
4.0	SCOPE	4
5.0	EVALUATION UNIT	4
5.1	SUB TECHNICAL INFORMATION VALIDATION UNIT 5	
5.1.1	Evaluation of the framing or correspondence with the normative procedure invoked	5
5.1.2	Evaluation of registration evidence and / or commercialization	7
5.1.3	Evaluation of the proposed qualitative-quantitative formula	8
5.2	SUB UNIT OF EVALUATION OF CHARACTERISTICS TECHNICAL	8
5.2.1	PHARMACOLOGY	8
5.2.1.1	Qualitative-quantitative formula	8
5.2.2	PHYSICAL CHEMISTRY	9
5.2.2.1	Excipients present in the formulation	9
5.2.2.2	Quality control of the IFAs present in the formulation	10
5.2.2.3	Quality control of finished product	12
5.2.2.4	Finished product stability study	13
5.2.3	PHARMACOTECNIA and PRODUCTIVE CAPACITY	14
5.2.3.1	Packaging	fifteen
5.2.3.2	Quality Control of Finished Product	fifteen
5.2.3.3	Biopharmaceutical and release stability	17
5.2.4	MICROBIOLOGY	18
5.3	SUB UNIT OF EVALUATION OF HEADS AND PROSPECTS AND RISK MANAGEMENT PLAN	19
5.3.1	LABELS AND PROSPECTS	19
5.3.1.1	Minimum requirements for the presentation of the signs Primary (Tags)	19
5.3.1.2	Requirements for the presentation of secondary labels	19
5.3.1.3	Information that the prospect must contain	twenty
5.3.1.4	Information for the patient	25
5.3.2	RISK MANAGEMENT PLAN (PGR)	29
5.3.2.1	Definition	29
5.3.2.2	Situations in which it will be necessary	29
5.3.2.3	Stadiums of the PGR	30

**GUIDE FOR THE EVALUATION OF APPLICATION FOR ENROLLMENT IN
REM, ENCUADRADA IN ART. 3 ° OF DECREE 150/92 (to
1993), OF MEDICINAL SPECIALTIES WITH INGREDIENTS
ACTIVE PHARMACEUTICALS (IFA) OF SYNTHETIC ORIGIN AND / OR
SEMISINTÉTICO THAT DO NOT REQUIRE DEMONSTRATION OF
BIOEQUIVALENCE AND / OR BIOAVAILABILITY**

5.3.2.4 Structure of the PGR	31
6.0 LIST OF POINTS TO VERIFY	35
7.0 ACRONYMS / ACRONYMS	37

**GUIDE FOR THE EVALUATION OF APPLICATION FOR ENROLLMENT IN
REM, ENCUADRADA IN ART. 3 ° OF DECREE 150/92 (to
1993), OF MEDICINAL SPECIALTIES WITH INGREDIENTS
ACTIVE PHARMACEUTICALS (IFA) OF SYNTHETIC ORIGIN AND / OR
SEMISINTÉTICO THAT DO NOT REQUIRE DEMONSTRATION OF
BIOEQUIVALENCE AND / OR BIOAVAILABILITY**

1.0 INTRODUCTION

Applications for Registration to the Register of Medicinal Specialties or
Pharmaceuticals may include a variety of information that makes
It is necessary to unify criteria for the presentation of the monograph
corresponding and its subsequent evaluation by the authority
health

As a consequence, this guide that contains guidelines is elaborated
general rules to consider in order to request authorizations to register
Medicinal or Pharmaceutical Specialties with Pharmaceutical Ingredients
Assets (IFA) of synthetic and semisynthetic origin according to article 3 of the
Decree No. 150/92 (to 1993) dealing with management systems
electronics with digital signature adopted by the ANMAT Provisions N °
680/13 and No. 6428/14.

These systems allowed users to access the benefits of the
technological advances, accelerated the technical / administrative procedure
in force, eliminated geographical barriers and favored the process of
depletion implemented by the State.

2.0 REGULATORY BACKGROUND

Law 16.463 / 64 and Regulatory Decree N ° 9763/64, Law 24.766 / 96
Decree No. 150/92 (to 1993). MSyAS Resolution No. 34/95
ANMAT provision No. 5755/96 and its amendment No. 1646/97,
Provisions ANMAT No. 5904/96, No. 3185/99, No. 705/05, No. 5040/06 and its
amending 1746/07, N ° 758/09, N ° 5743/09, N ° 7075/11, N ° 7729/11,
No. 753/12, No. 985/12, No. 5358/12, No. 680/13, No. 2574/13, No. 1918/13,

This Guide should be considered as long as no others are established requirements as a condition for granting authorization to register the medicine. Likewise, it must be complemented by the requirements of specific regulations applicable to each specific case.

3.0 OBJECTIVES

3.1 Harmonize the requirements to be presented by the registrant of medicinal specialties of synthetic and semi-synthetic origin without requirement of demonstration of bioequivalence, according to article 3 of Decree 150/92 (to 1993), facilitating the evaluation of said products and, consequently, avoid cuts in terms related to the presentation of the procedure.

4.0 REACH

Responsible for evaluating applications for registration of specialties Medicines and regulated companies that submit procedures for registration of medicinal specialties of synthetic and semi-synthetic origin without requirement of demonstration of bioequivalence, according to article 3 of Decree 150/92 (to 1993), which use the Management System Electronics with digital signature.

5.0 EVALUATION UNIT

It will be made up of Sub Evaluation units that will carry out the technical-administrative activities with the following guidelines general

4

IF-2019-02760449-APN-ANMAT # MSYDS

Page 4 of 38

GUIDE FOR THE EVALUATION OF APPLICATION FOR ENROLLMENT IN REM, ENCUADRADA IN ART. 3 ° OF DECREE 150/92 (to 1993), OF MEDICINAL SPECIALTIES WITH INGREDIENTS ACTIVE PHARMACEUTICALS (IFA) OF SYNTHETIC ORIGIN AND / OR SEMISINTÉTICO THAT DO NOT REQUIRE DEMONSTRATION OF BIOEQUIVALENCE AND / OR BIOAVAILABILITY

5.1 SUB UNIT OF VALIDATION OF TECHNICAL INFORMATION

When initiating the evaluation of procedures presented by Article 3 of the Decree 150/92 (to 1993), it must be verified if the laboratory is qualified as processor and / or importer of medicinal specialties through the use of the electronic file.

In addition, the status of the situation related to the Good Manufacturing Practices (GMP) of your own establishment and of contracted establishment - when applicable - in accordance with the regulations applicable.

In the case of an application for registration in the Specialty Registry Medicinal (REM) according to article 3 clause e) of Decree 150/92 (to 1993), of a product imported from countries included in Annex II, must verify who is the proposed holder for the medicinal specialty to register:

- a) if the owner is the same laboratory that is presented.
- b) if the owner is a laboratory that is presented as an importer, submit the authorization as an importer.
- c) if the holder appears on behalf of a foreign firm, it must be verified that the proof of representation was accompanied duly legalized and, where appropriate, translated by a public translator registered and legalized by the Association of Public Translators.

5.1.1 Evaluation of the frame or correspondence with the normative procedure invoked

5

IF-2019-02760449-APN-ANMAT # MSYDS

Page 5 of 38

Page 17

GUIDE FOR THE EVALUATION OF APPLICATION FOR ENROLLMENT IN REM, ENCUADRADA IN ART. 3 ° OF DECREE 150/92 (to 1993), OF MEDICINAL SPECIALTIES WITH INGREDIENTS ACTIVE PHARMACEUTICALS (IFA) OF SYNTHETIC ORIGIN AND / OR SEMISINTÉTICO THAT DO NOT REQUIRE DEMONSTRATION OF BIOEQUIVALENCE AND / OR BIOAVAILABILITY

- Verify if the presentation conforms to the definitions of medication, active ingredient, generic name and specialty medicinal or pharmaceutical according to Art. 1 ° Dto. No. 150/92 (to 1993).
- Evaluate the synthetic and semi-synthetic origin of each IFA. When the IFA used in the elaboration of a medicinal specialty require the application of technological processes of extraction, crystallization, purification, among other unit operations, to obtain an IFA of quality according to the requirements of current Argentine Pharmacopoeia and / or internationally recognized, or regulatory authorities of reference, will be considered in the category of Synthetics or Semisynthetic

-In the case of IFAs of Biological / Biotechnological origin you should not

ANMAT Provision No. 513/2019 SEEN Law 16.463, Decrees Nros. 9763/64, 150/92 (to 1993), and 815/82 and its amended rules apply this guide. See Provisions ANMAT No. 7075/11, No. 7729/11, No. 705/05 and circular 19/13. ANMAT provision No. 3602/2018 and its rectification provision ANMAT 3827/2018; except those IFA of natural and / or biological origin that are obtained fundamentally through a chemical synthesis process and whose quality control and evaluation resembles that of a synthetic IFA. For example, antibiotics that come from microbial fermentations.

- When the medicinal specialty is composed of an association of active ingredients of synthetic / semi-synthetic origin and one of origin biological, said medicinal specialties will be evaluated as biological product.

6

IF-2019-02760449-APN-ANMAT # MSYDS

Page 6 of 38

 Page 18

GUIDE FOR THE EVALUATION OF APPLICATION FOR ENROLLMENT IN REM, ENCUADRADA IN ART. 3 ° OF DECREE 150/92 (to 1993), OF MEDICINAL SPECIALTIES WITH INGREDIENTS ACTIVE PHARMACEUTICALS (IFA) OF SYNTHETIC ORIGIN AND / OR SEMISINTÉTICO THAT DO NOT REQUIRE DEMONSTRATION OF BIOEQUIVALENCE AND / OR BIOAVAILABILITY

-When the medicinal specialty is composed of an association of active ingredients of synthetic / semi-synthetic origin and one of origin herbarium, this guide will apply.

- Requirements established for the framing of specialties medicinal products imported from Annex II countries, according to Art. 3 - paragraph e) of Decree 150/92 (to 1993):

- A certificate from the country's health authority must be attached of Origin Annex II (Pharmaceutical Product Certificate - CPP of its acronym in English), issued in accordance with Resolution WHA 41.18.1988 of the World Health Assembly, or the one replace.
- Evidence of effective commercialization of the specialty medicinal product must be from the same Annex II country as the CPP and present a similar pharmacist registered in the Registry of Medicinal Specialties (REM).
- The constancy of the preparation of the medicinal specialty to import must be from a plant located, authorized and declared in the CPP of the Annex II country issuing the Certificate.
- El certificado de Buenas Prácticas de Fabricación deberá ser aprobada por Entidades Gubernamentales de Países consignados en

5.1.2 Evaluación de evidencia de registro y/o comercialización

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

7

IF-2019-02760449-APN-ANMAT#MSYDS

Página 7 de 38

Page 19

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

5.1.3 Evaluación de la fórmula cuali-cuantitativa propuesta

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

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

5.2.1 FARMACOLOGÍA

5.2.1.1 Fórmula cuali-cuantitativa

- La fórmula unitaria declarada deberá corresponderse con la 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.

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

5.2.2 FÍSICOQUÍMICA

- Las condiciones de conservación, período de vida útil y envase primario para el producto terminado y/o forma farmacéutica reconstituída (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 Specifications.

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

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

- Para excipientes que son mezcla de estos (por ejemplo: Opadry; Opaglos, etc.), deberán incluir en su metodología de control de calidad al menos un ensayo que permita asegurar que su composición se mantiene lote a lote.

- Toda validación del método analítico deberá estar a disposición de la autoridad sanitaria al momento de la inspección de primer lote.

5.2.2.2 Control de calidad de los IFA presentes en la formulación

- En caso que se encuentren codificados en la edición vigente de Farmacopea Argentina o ediciones vigentes de farmacopeas internacionalmente reconocidas, se deberá indicar qué farmacopea y edición se emplea para su control de calidad. En estos casos, la mención de la referencia bibliográfica indicará el cumplimiento del 100% de los ensayos y sus especificaciones. También, se aceptarán metodologías codificadas en las tres últimas ediciones de farmacopeas internacionalmente reconocidas. No será necesaria la presentación de la descripción ni la validación de dichas metodologías.

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

- 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 presentara pureza enantiomérica deberá describirse su metodología de control de calidad, con especificaciones. Asimismo, deberá demostrar que el método propuesto permita la separación entre isómeros.

eleven

IF-2019-02760449-APN-ANMAT#MSYDS

Página 11 de 38

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

- Si el IFA se encuentra contenido en una matriz de excipiente (por ejemplo metformina como DC 90), en la metodología de control de calidad se deberá incluir ensayo de identificación del IFA en la mezcla (por ejemplo mediante espectroscopia infrarroja), a fin de asegurar su composición lote a lote.

- Toda validación del método analítico deberá estar a disposición de la autoridad sanitaria al momento de la inspección de primer lote.

5.2.2.3 Control de calidad de producto terminado

- En caso que los productos terminados se encuentren codificados en las tres últimas ediciones vigentes de farmacopeas internacionalmente reconocidas, se deberá indicar qué farmacopea y edición se emplea para su control de calidad. En estos casos, la mención de la referencia bibliográfica indicará el cumplimiento del 100% de los ensayos y sus Specifications. No será necesaria la presentación de la descripción ni la validación de dichas metodologías.

- En caso que los productos no se encuentren codificados en farmacopeas vigentes, o cuando se presente un método analítico propio, el laboratorio deberá describir sus metodologías de control de calidad completas con sus especificaciones. Asimismo, para el ensayo de valoración deberá demostrar especificidad frente a productos de degradación y placebo. Consecuentemente se deberán describir las condiciones utilizadas para obtener los productos de degradación.

12

IF-2019-02760449-APN-ANMAT#MSYDS

Página 12 de 38

Page 24

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

- En caso que el producto contenga conservantes, la metodología de control de calidad deberá contemplar el ensayo de valoración de éstos con sus especificaciones.

- Toda validación del método analítico deberá estar a disposición de la autoridad sanitaria al momento de la inspección de primer lote.

5.2.2.4 Estudio de estabilidad de producto terminado

- Las condiciones de conservación para el producto terminado y/o forma farmacéutica reconstituida, deberán coincidir con lo declarado en el estudio de estabilidad presentado y en documentos asociados.

- El estudio de Estabilidad deberá realizarse sobre tres lotes piloto,

acorde a los lineamientos descriptos en la Farmacopea Argentina VII Ed.

<1040>, farmacopeas internacionalmente reconocidas y/o lineamientos de ICH Guidelines Q1, o sus correspondientes modificatorias.

- El informe del estudio de Estabilidad deberá incluir: nombre del IFA y del producto, concentración y forma farmacéutica, condiciones de almacenamiento (temperatura, humedad, luz), período de vida útil propuesto, tiempos de muestreo (intervalos), identificación de lotes, cantidad requerida para el estudio completo, descripción del envase primario (características, tipo, etc.), tabla con resultados numéricos de los ensayos físicoquímicos indicativos de estabilidad, planillas de cálculos con el desvío estándar del método valoración, sustancias relacionadas, valoración de conservantes, entre otros que sean

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

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

- De igual forma y cuando corresponda, se deberá presentar cuadro con resultados o valores reales obtenidos y fechas de análisis del producto reconstituido que avalen las condiciones de conservación y el período de vida útil propuesto en cada uno de los solventes indicados en el prospecto, para cada lote, en cada tiempo especificado.

- Deberán presentar, cuando corresponda, resultados de la prueba de simulación de uso para presentaciones multidosis que permitan determinar las condiciones de conservación y período apto para el uso del producto una vez abierto.

- Los datos analíticos y cromatogramas que dieron origen a los resultados obtenidos, deberán estar a disposición de la autoridad sanitaria al momento de la inspección de primer lote.

5.2.3 FARMACOTECNIA Y CAPACIDAD PRODUCTIVA

- Deberá presentar un esquema completo con las etapas más relevantes

del proceso de elaboración del producto terminado e incluir un listado del equipamiento a utilizar en el lote productivo.

- Deberá presentar los controles de proceso para cada etapa productiva con sus respectivas especificaciones.

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

5.2.3.1 Envases

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

5.2.3.2 Control de calidad de Producto Terminado

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

- Demostración de equivalencia farmacéutica correspondiente.

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2.3.3 Estabilidad biofarmacéutica y de liberación

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

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

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

5.2.4 MICROBIOLOGÍA

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

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

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

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

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

Ejemplo:

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

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

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

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

5.3.1 ROTULOS Y PROSPECTOS

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

Nombre del laboratorio

Nombre comercial* del producto y nombre genérico

Fecha de vencimiento

Número de Lote

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

Modo de Conservación

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

5.3.1.2 Requisitos para la presentación de los rótulos secundarios

Nombre del laboratorio

Dirección del laboratorio

19

IF-2019-02760449-APN-ANMAT#MSYDS

Página 19 de 38

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

Nombre del Director técnico

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

Fórmula por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Contenido por unidad de venta

Fecha de vencimiento

Forma de conservación y condición de venta

Número de Lote

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

Logo “sin TACC” si corresponde

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

5.3.1.3 Información que debe contener el prospecto

- Nombre comercial del producto y nombre genérico en igual tamaño y realce
- Forma farmacéutica
- Vía de administración
- Condición de venta
- Fórmula cuali-cuantitativa completa. Se deberá dar cumplimiento a disposiciones que determinan la expresión de los excipientes (por ej. expresión del contenido de alcohol). Para el caso de formas farmacéuticas líquidas, deberá incluir la equivalencia ml=gotas=mg o UI
- Acción terapéutica: Definida como la acción farmacológica destinada a la prevención, diagnóstico, y/o tratamiento de condiciones patológicas.

twenty

IF-2019-02760449-APN-ANMAT#MSYDS

Página 20 de 38

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

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

- Indicaciones. Son la/s aplicación/es terapéutica/s de la/s acción/es farmacológicas que surgen de ensayos clínicos realizados según las buenas prácticas clínicas (GCP).
- Propiedades farmacológicas
 - Clasificación Terapéutica ATC
 - Mecanismo de acción
 - Propiedades farmacocinéticas: solo datos farmacocinéticos de relevancia clínica
- Posología/Dosificación - Modo de administración. Debe incluir:
 - Referencia exclusivamente a las indicaciones autorizadas.
 - Dosis habituales incluyendo el intervalo en unidad de tiempo entre las mismas. Dosis máximas recomendadas.
 - Duración del tratamiento. Vía de administración.
- Posología en poblaciones especiales (niños, ancianos, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, otras)
 - Para el caso de los niños se colocará: mg/kg/día y mg/kg/dosis, así como la cantidad por toma.

- Modo o instrucciones de empleo: Método de preparación y conservación una vez preparado.
- Contraindicaciones. Incluir sólo aquellas contraindicaciones absolutas:
 - Son las situaciones en las cuales la droga no debe ser utilizada porque el riesgo de su empleo excede claramente cualquier posible beneficio.
 - Siempre debe incluir:
 - La administración de la droga a pacientes en que se conoce la hipersensibilidad a la misma.

twenty-one

IF-2019-02760449-APN-ANMAT#MSYDS

Página 21 de 38

Page 33

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pueden ser categorizadas por:

- Sistemas u órganos.
- Severidad e intensidad de la reacción, debiendo utilizarse la siguiente estratificación:

-Leves: Signos y síntomas fácilmente tolerados.

-Moderados: Interferencia en las actividades habituales.

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

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

-Frecuente: Mayor del 10 %

-Ocasional: 1 % al 10 %

-Rara: Menor del 1 %

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

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

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

Debe incluir:

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

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

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

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

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

-Condiciones de conservación y almacenamiento. Debe incluir:

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

• Sensibilidad a la luz.

• Influencia de la humedad.

- Mantener fuera del alcance de los niños.

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

-Número de certificado.

-Nombre del director técnico.

-Logo "sin TACC", si corresponde.

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

5.3.1.4 Información para el paciente

-Requisitos generales:

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

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

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

Debe incluir:

“Sírvese leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aún cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado) Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

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

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

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

NOMBRE COMERCIAL

NOMBRE GENÉRICO (con su respectiva concentración)

FORMA FARMACÉUTICA

FORMA CUALITATIVA

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

Se incluye la información del recuadro de advertencias.

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

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

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

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

Incluye

- ¿Quiénes no deben tomar/usar XXX?

Se incluyen sólo las contraindicaciones absolutas

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

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

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

Si usted tiene otro problema de salud

Si usted tiene alguna alergia o tuvo alergias alguna vez

Si usted está embarazada o planea quedar embarazada

Si usted está amamantando

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

- ¿Puedo tomar XXX con otros medicamentos?

“Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. It 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

ANMAT Provision No. 513/2019 SEEN Law 16.463, Decrees Nros. 9763/64, 150/92 (to 1993), and 815/82 and its amended rules del día que correspondan respetando la dosis y duración.

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

Puede tomar/usar XXX con o sin alimentos

No consuma alcohol mientras se encuentra en tratamiento con XXX

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

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

Incluye también:

- ¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

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

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

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

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

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

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

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

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

6) ¿Cómo debo conservar XXX?

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

8) Leyendas finales

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

Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños

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

28

IF-2019-02760449-APN-ANMAT#MSYDS

Página 28 de 38

Page 40

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

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

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

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

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

Certificado N°.....

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

5.3.2 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO (PGR)

5.3.2.1 Definición

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

5.3.2.2 Situaciones en las que será necesario:

- Solicitud de autorización para el registro.
- Nueva sustancia, (nueva molécula)
- Medicamento similar, si posee plan de Gestión de Riesgo.

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

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

5.3.2.3 Estadios del PGR

La gestión de riesgos tiene las siguientes partes:

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

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

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

5.3.2.4 Estructura del PGR

Datos del producto:

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

Especificaciones de seguridad

El propósito es proporcionar un resumen del perfil de seguridad,

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

Determinación de:

31

IF-2019-02760449-APN-ANMAT#MSYDS

Página 31 de 38

BIOEQUIVALENCIA Y/O BIODISPONIBILIDAD**–Riesgos importantes identificados****–Riesgos importantes potenciales****–Información que no conocemos o faltante**

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

- Probabilidad de ocasionar un perjuicio en la salud que tiene impacto en el balance Beneficio - Riesgo del medicamento

- Cuando presente consecuencias perjudiciales para la salud pública.

¿Cuándo un riesgo es **Identificado** ?

- Un suceso inapropiado para el cual existe una evidencia de asociación con el medicamento de interés.

- Reacción adversa demostrada en pre-clínica y confirmada en estudios clínicos.

- Reacción adversa en estudios clínicos o estudios epidemiológicos con unas diferencias estadísticamente significativas que sugieren causalidad.

- Reacción adversa sugerida por un número de notificaciones espontáneas bien documentadas con causalidad fuertemente apoyada por una relación temporal y biológica que requiera atención médica (reacciones anafilácticas, reacciones en el sitio de la inyección).

¿Cuándo un riesgo es **Potencial** ?

- Un suceso inapropiado para el cual existe una sospecha de asociación con el medicamento de interés que no está confirmada.

- Reacción adversa demostrada en pre-clínica y no confirmada en estudios clínicos.

- Reacción adversa en estudios clínicos o estudios epidemiológicos con unas diferencias NO estadísticamente significativas

- Señal que surge de la notificación espontánea

- Efecto de clase o efecto esperable para productos de la misma clase, por las propiedades del medicamento

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

¿Cuándo la Información se **desconoce** ?

- Por información de seguridad no disponible en el momento de la presentación de un PGR y que representa una limitación de los datos de seguridad

- Por ej.: poblaciones no estudiadas: embarazadas, insuficiencia renal

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 mas frecuentes o esperadas.

Minimización de riesgos

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

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

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

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

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

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

	rutina -Farmacovigilancia adicional (Variable)	Riesgos de rutina -Minimización Riesgos adicionales (Variable)	of
Información Faltante	-Farmacovigilancia de rutina -Farmacovigilancia adicional (Variable)	-Minimización Riesgos de rutina -Minimización Riesgos adicionales (Variable)	of

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

3. 4

IF-2019-02760449-APN-ANMAT#MSYDS

Página 34 de 38

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

6.0 LISTADO DE PUNTOS A VERIFICAR

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

one DATOS A COMPLETAR POR EL SOLICITANTE

- 1.1 Carácter (laboratorio de especialidad medicinal o representante de empresa extranjera)
- 1.2 Nombre y razón social
- 1.3 Número de legajo
- 1.4 Domicilio legal
- 1.5 Dirección técnica (Disposición habilitante)
- 1.6 Representante legal o Apoderado firmante de la solicitud y Número de recibo de arancel

two DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL A REGISTRAR

- 2.1 Laboratorio Titular del certificado

- 2.2 Nombre comercial propuesto
- 2.3 Nombre del IFA
- 2.4 Expresión del IFA en la fórmula/ Concentración del IFA
- 2.5 Fórmula cuali-cuantitativa
- 2.6 Concentración
- 2.7 Forma Farmacéutica

35

IF-2019-02760449-APN-ANMAT#MSYDS

Página 35 de 38

Page 47

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

- 2.8 Vía de administración
- 2.9 Condición de venta
- 2.10 Envase primario
- 2.11 Contenido por envase primario
- 2.12 Contenido por envase secundario
- 2.13 Presentaciones
- 2.14 Período de vida útil
- 2.15 Conservación
- 2.16 Contenido de lactosa/ gluten (si corresponde)
- 2.17 Acción Terapéutica - Código ATC
- 2.18 Indicaciones propuestas
- 2.19 Conservación y período de vida útil para la forma reconstituida (si corresponde)

3 DOCUMENTACIÓN REQUERIDA

- 3.1 Evidencia de comercialización/ Evidencia de consumo - GMP de las plantas elaboradoras (si corresponde)
- 3.2 Copia de proyecto de rótulo (un rótulo por concentración) primario y secundario (si corresponde). Copia de proyecto de prospecto e información para pacientes .
- 3.3 Para productos que requieren Plan de Gestión de Riesgos: Numero del

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

4 CONTROL DE CALIDAD

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

7.0 SIGLAS/ACRÓNIMOS

PGR - Plan de Gestión de Riesgo
BPF/GMP (del inglés) Buenas Prácticas de Fabricación
IFA - Ingredientes Farmacéuticos Activos
REM - Registro de Especialidad Medicinal
CPP (del inglés)- Certificado del Producto Farmacéutico
FDA (Food and Drugs Administration) -Administración de Drogas y Alimentos
USP (del inglés) - Farmacopea de Estados Unidos
FA - Farmacopea Argentina

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

BP (del inglés) - Farmacopea Británica

EMA (European Medicine Agency) - Agencia Europea de Medicamentos

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

DCA - Denominación Común Argentina

GCP (del inglés)- Buenas Prácticas Clínicas

ATC -Clasificación Terapéutica

TACC- Trigo Avena Cebada Centeno

FV - Farmacovigilancia

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-02760449-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 15 de Enero de 2019

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

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI130715117564
Date: 2019.01.15 16:04:57 -03'00'

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI130715117564
Date: 2019.01.15 16:04:58 -03'00'