



## RED PANAMERICANA PARA LA ARMONIZACIÓN DE LA REGULACIÓN FARMACÉUTICA (RED PARF)

### GRUPO DE TRABAJO DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS

#### DIRECTRICES PARA EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS EN LAS AMÉRICAS (Borrador - Mayo 2011)

##### Introducción

1. Este documento es una propuesta de directrices para el Registro Sanitario de Medicamentos en la Región de las Américas, elaborado por el Grupo de Trabajo de Registro de Medicamentos de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF).

2. Las normas nacionales se establecerán conforme a la legislación de cada país. La información debe presentarse en el idioma del país donde se realiza el registro sanitario.

3. Estas directrices serán aplicables a los siguientes tipos de medicamentos:

- a) Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) con Formulación conocida
- b) Ingrediente Farmacéutico Activo conocido, que se presenta con una nueva:
  - o Asociación de ingredientes farmacéuticos activos;
  - o Sal, éster, isómero, complejo o derivado;
  - o Forma farmacéutica y vía de administración;
  - o Concentración que no se ajusta al rango posológica ya registrado;
- c) Ingrediente Farmacéutico Activo nuevo.

4. Estas directrices no serán aplicables a los siguientes tipos de productos:

- a) Vacunas;
- b) Productos obtenidos por la vía del ADN recombinante;
- c) Anticuerpos monoclonales;
- d) Productos obtenidos a partir de sangre o componentes sanguíneos de origen humano;
- e) Otros productos biológicos;

5. Se recomienda el establecimiento de un periodo de validez de registro de cinco años y que sea renovable por igual periodo. La Autoridad Reguladora Nacional (ARN) puede retirar el producto por pérdida de efectividad o problemas de seguridad o calidad del medicamento según criterios de riesgo sanitario. Las modificaciones en el registro deben ser notificadas y autorizadas por la ARN.

6. Siguiendo las pautas establecidas en otros documentos homólogos de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF), este documento consta de cuatro (4) módulos y dos (2) anexos.

**Módulo 1.** Información Administrativa y Legal;

**Módulo 2.** Información de Calidad;

**Módulo 3.** Informes no-Clinicos;

**Módulo 4.** Informes Clínicos;



- Anexo No. 1.** El Resumen de las Características del Producto (RCP);  
**Anexo No. 2.** Información sobre el Etiquetado y Prospecto.



## DIRECTRICES PARA EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS EN LAS AMÉRICAS

### Módulo 1. Información Administrativa y Legal

Cada país posee un formulario para solicitud del registro sanitario, conforme a su legislación. La información mínima que debe contener la solicitud de registro sanitario es la siguiente:

#### **1.1 Índice del módulo:**

Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada en este módulo.

#### **1.2 Características del Medicamento:**

1.2.1 **Nombre del (de los) Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) (IFA):** debe(n) presentarse según Denominación Común Internacional (DIC) y Código de Clasificación Terapéutica (ATC).

1.2.2 **Nombre comercial:** Corresponde al nombre con que se comercializará el medicamento, si aplica.

1.2.3 **Composición:** Formula completa cualitativa y cuantitativa, expresada en unidades de peso o volumen del sistema métrico decimal o en unidades convencionales reconocidas internacionalmente, especificando por dosis o unidad posológica.

1.2.4 **Forma Farmacéutica:** indicar la forma farmacéutica, ejemplo: solución inyectable, polvo liofilizado para suspensión inyectable.

1.2.5 **Vía de administración:** Declarar la vía de administración.

1.2.6 **Presentación del medicamento:** Declarar el contenido o cantidad del medicamento y el tipo de envase primario (sistema envase-cierre) y secundario, si será distribuido en empaque unitario o de varias unidades en el mismo empaque y la condición de dispensación. Si contiene algún accesorio adicional, ejemplo dispositivo de transferencia debe indicarse.

1.2.7 **Descripción e interpretación de la clave del lote:** significa cualquier combinación de letras, figuras o ambos, con la cual el medicamento puede ser identificado en el proceso de manufactura o en la distribución.

1.2.8 **Fecha de vencimiento:** no puede presentarse en clave para garantizar su adecuada interpretación.

1.2.9 **Condición de dispensación:** Deberá especificar:

- a) Clasificación en la lista de estupefacientes y psicotrópicos, si aplicable;
- b) Dispensación sin receta;
- c) Dispensación bajo prescripción, especificando el tipo de receta y necesidad de retención de una vía de la receta;
- d) Restricción de uso: de uso exclusivo en clínicas o hospitalario.



- 1.2.10 **Condiciones de almacenamiento:** Señalar las condiciones de conservación adecuada para el producto, indicando temperatura, humedad, luz u otra condición de cuidado, sin reconstituir y reconstituido, cuando proceda.
- 1.2.11 **Condiciones para el manejo y el transporte,** cuando proceda.
- 1.2.12 **Período de validez** propuesto para el producto sin reconstituir y reconstituido.

### **1.3 Documentación Legal**

La información legal debe estar debidamente certificada por la entidad correspondiente.

- 1.3.1 **Director Técnico/Responsable Sanitario:** es el profesional técnico responsable o regente del producto en el país donde se realiza el registro sanitario. Debe presentarse:
- Documento otorgado por el propietario del medicamento donde indique claramente todos los datos del profesional nombrado como director técnico, que será responsable técnico del producto en el país. Debe declarar su Nombre, Dirección, Teléfono, Fax, Correo electrónico, Número del Colegio de Profesionales al que pertenece y número de registro del título.
  - Documento otorgado por la Autoridad Sanitaria Competente que avale al director responsable del producto.
- 1.3.2 **Titular del registro del medicamento:** Se debe declarar el nombre completo del titular del registro del medicamento o propietario medicamento con Dirección completa, Teléfono, Fax y el Correo electrónico.
- Documento o comunicación escrita con la razón social del Titular de Registro de Medicamentos que acredite la representación legal ante la Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos correspondiente.
  - Esta información se presenta cuando el Titular solicita por primera vez el Registro de un medicamento y no es necesario hacerlo para solicitudes posteriores de modificaciones al producto con un registro otorgado. Debe actualizarse siempre que haya sido objeto de alguna modificación.
- 1.3.3 **Representante Legal en el país:** Se refiere a la Empresa de Representación del producto, la cual se encargará de su registro y/o comercialización en el país. Se debe declarar el nombre completo, Dirección, Teléfono, Fax, Correo electrónico.
- Documento o comunicación escrita otorgado por el titular o propietario del registro del medicamento, mediante el cual autoriza a la Empresa o institución a representarlo y lo faculta a presentar las solicitudes de trámites de registro y a comercializar en el país, los productos del cual es Titular, cuando corresponda;
  - Esta información se presenta cuando el Titular solicita por primera vez el



Registro de un medicamento y no es necesario hacerlo para solicitudes posteriores de modificaciones al producto con un registro otorgado. Debe actualizarse siempre que haya sido objeto de alguna modificación.

1.3.4 **Fabricante del (los) principio(s) activo(s):** Indicar el (los) Nombre(s), Dirección, Teléfono, Fax, Correo electrónico, del (los) laboratorio(s) fabricante(s) del (los) principio(s) activo(s), cuando proceda o el país lo considera en su legislación;

1.3.5 **Fabricante del producto terminado:** Indicar el (los) Nombre(s), Dirección, Teléfono, Fax, Correo electrónico del (los) laboratorio(s) que fabrica(n) el producto final y presentar las siguientes informaciones y documentos:

- a) En caso de ser más de uno, especificar lo siguiente:
  - Cuál es el fabricante principal;
  - Las etapas o pasos en que participa cada uno.
- b) En caso de que el (los) fabricante(s), no coincida(n) con el Titular o propietario del registro del medicamento, debe constar el documento legal que establezca la relación entre ambos.
- c) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) del (los) fabricante(s) participante(s) en el proceso de producción del medicamento, como por ejemplo fabricante del diluyente, laboratorio acondicionador del producto terminado, encargado del etiquetado y estuchado o que participe en cualquier otra etapa del proceso, en los casos que no se declare en el Certificado de un Producto Farmacéutico (CPF), conforme el Esquema de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos objeto de Comercio Internacional de la OMS otorgado por la Autoridad Reguladora Nacional donde este ubicado el Fabricante. El Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura debe indicar las áreas para los cuales, está autorizado el establecimiento.
- d) Para medicamentos que deben ser reconstituídos debe declararse el Nombre, Dirección, Teléfono, Fax, Correo electrónico del fabricante del diluyente, en caso que se incluya en su presentación.

#### ***1.4 Información sobre la situación regulatoria del medicamento en otros países para los productos de importación***

1.4.1 **Registro sanitario en el país de origen (donde está ubicado el laboratorio fabricante):** especificación si el medicamento está registrado en el país de origen con sus respectivos números y fechas de inscripción. Demostrar que el medicamento se comercializa en el país de origen.

1.4.2 **Certificado de Producto Farmacéutico (CPF):** Según modelo establecido en el "Esquema de Certificación de la Calidad de la OMS para los productos Farmacéuticos objeto de Comercio Internacional". Procede en el caso de medicamentos importados por ser el certificado que emite la Autoridad Regulatoria que otorga el Registro Sanitario. Este Certificado incluye las Buenas Prácticas de Manufactura del(de los) laboratorio(s) fabricante(s). En caso de que el país no esté adscrito al esquema de certificación de la OMS deberán presentar el Certificado de



Libre Venta (CLV) y el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP).

### **1.5 Informaciones técnicas del medicamento**

- 1.5.1 **Resumen de las Características del producto (RCP):** Deberá remitirse Información para elaborar el resumen de las características del medicamento en evaluación, en forma abreviada RCP, de acuerdo a lo establecido en el Anexo No. 1
- 1.5.2 **Etiquetado y Prospecto:** Deberá incluirse el texto propuesto para el acondicionamiento del envase primario, envase secundario o embalaje exterior, así como el prospecto, que contendrá la información establecida en el Anexo No. 2.
- 1.5.3 **Monografía para los profesionales de la salud:** Remitir la monografía propuesta del medicamento, a ser distribuida a los profesionales de la salud, si procede.
- 1.5.4 **Muestras Empaque final de comercialización:** Deberá enviarse muestras o en su defecto proyectos o maquetas por duplicado del:
- a) Empaque primario y secundario de todas las presentaciones del medicamento a comercializar;
  - b) Prospecto o literatura interior;
  - c) Accesorios, en caso de que proceda.
- 1.5.5 **Muestras del producto terminado:** Conforme a la legislación del país, se requerirá el envío de dos muestras del producto terminado en su envase original, de cada presentación, en caso de ser más de una, para la correspondiente evaluación.

### **1.6 Evaluación del Riesgo para el Medio Ambiente**

En caso de medicamentos, como hormonas, antineoplásicos, radioactivo, entre otros, incluir una evaluación de los posibles riesgos que puede representar la utilización y/o desecho del producto al medio ambiente y seres vivos, así como las indicaciones o advertencias a incluir en el prospecto del producto, a criterio de la Autoridad Reguladora Nacional.



## DIRECTRICES PARA EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS EN LAS AMÉRICAS

### Módulo 2. Información de Calidad

#### 2.1. Índice del módulo.

Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada en este módulo.

#### 2.2. Contenido:

Incluye la información del (de los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) (IFA), excipientes (E) y del producto terminado (PT) que se indican a continuación:

##### 2.2.1. Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)

##### 2.2.1.1. Nomenclatura y Propiedades del Ingrediente Farmacéutico Activo :

- Nombre del Ingrediente Farmacéutico Activo según la denominación común internacional (DCI) y Código de Clasificación Anatómico-Terapéutica (ATC);
- Nombre químico. Conforme a monografía OMS y Farmacopea, según corresponda;
- Numero de Registro *Chemical Abstract Service* (CAS) o IUPAC.

##### 2.2.1.2. Estructura química y formula molecular

- Fórmula molecular;
- Fórmula estructural química, con la formula estereoquímica absoluta y relativa;
- Peso molecular y masa molecular relativa.

##### 2.2.1.3. Características Físicoquímicas

- Descripción completa organoléptica y física tales como apariencia, color e estado físico, según proceda;
- Solubilidad en relación a solventes comunes (agua, alcohol, éter. Acetona, cloroformo);
- Coefficiente de partición;
- Distribución del tamaño de las partículas, si es relevante;
- Propiedades higroscópicas.
- Formas polimórficas: indicar existencia/ausencia de formas polimorfas o pseudo polimorfos (agua/solventes de cristalización), según especificado en Farmacopea o bibliografía internacional reconocida.

##### 2.2.1.4. Vía de Síntesis u obtención para IFA nuevo:

Deberá remitirse una descripción del proceso de síntesis u obtención, que incluya:



- a) Breve descripción del proceso de síntesis que incluya:
  - a.1 Todas las etapas hasta la obtención del IFA.
  - a.2 La relación de componentes que intervienen en el proceso de fabricación:
    - Materias primas;
    - Reactivos, solventes, catalizadores;
    - Materiales intermedios;
  - a.3 La relación de equipos.
- b) Un diagrama de flujo del proceso de síntesis y obtención del IFA, que incluya:
  - b.1 Identificación de los puntos críticos;
  - b.2 Controles de proceso y los límites de aceptación;
  - b.3 Relación de los parámetros operacionales;
  - b.4 Controles de etapas críticas y productos intermedios:
    - Declaración para cada etapa crítica identificada y sus especificaciones de calidad;
    - Información sobre las especificaciones de calidad de los productos intermedios, en caso de existir.
- c) Validación del proceso. Se presentará información (protocolo, análisis de los resultados y conclusiones) sobre los estudios de validación y/o evaluación de procesos y etapas críticas del proceso de fabricación.
- d) Para partículas de principios activos provenientes de fermentación: incluir el tipo de microorganismo, composición del medio, precursores y control de condiciones de reacción;
- e) Partículas de Ingrediente Farmacéutico Activo de origen vegetal: deben incluirse informaciones sobre:
  - Se Descripción de la clasificación botánica, la parte da planta utilizada y la forma de extracción;
  - El origen geográfico y época de recolección (cosecha);
  - La naturaleza de los fertilizantes químicos, pesticidas, fungicidas u otros defensivos agrícolas.

## **2.2.2. IFA. Control del Ingrediente Farmacéutico Activo:**

### **2.2.2.1. IFA. Especificaciones de calidad:**

- a) Descripción completa de los índices de calidad (físicos, químicos y microbiológicos) y límites de aceptación y la referencia de calidad (farmacopea o propias del fabricante);
- b) Si la referencia es propia del fabricante incluir impurezas provenientes de la síntesis, su identificación y las bases de la justificación de sus límites de aceptación.

### **2.2.2.2. IFA. Método analítico:**

- a) Monografía específica, en caso de responder a una farmacopea;
- b) Descripción completa del método analítico, en caso de ser propio del fabricante.

### **2.2.2.3. IFA. Validación del Método Analítico**

- a) En productos con especificación de farmacopeas se requiere:



- Información de la evaluación o estandarización del desempeño del método, en caso de que se aplique íntegramente lo establecido en el procedimiento analítico de la farmacopea de referencia;
- Información sobre la validación de aquellos parámetros que correspondan, en caso de que se realicen modificaciones a lo establecido en el procedimiento analítico de la farmacopea de referencia.

b) En los productos con métodos de análisis propios del fabricante son indispensables los resúmenes de la validación que reflejen los datos experimentales de los parámetros característicos.

**2.2.2.4. IFA. Certificados de análisis:** Deberá incluirse un certificado de análisis del fabricante original con la comprobación de sus respectivas especificaciones de calidad.

**Nota:** En el caso de asociaciones, la información solicitada en este punto, ***deberá ser suministrada de forma individual para cada Ingrediente Farmacéutico Activo que*** integre el medicamento.

### 2.2.3. E. Excipientes

- a) Nombre, referencia de calidad y descripción completa de las especificaciones de calidad (índices y límites de aceptación) de cada uno de los excipientes;
- b) En caso de no responder a una farmacopea se requiere el método analítico para la comprobación de las especificaciones de calidad;
- c) Lista de excipientes de origen animal o humano y descripción de la garantía de seguridad viral y agentes adventicios;
- d) Para excipientes cuyo origen implica riesgo de transmisión de Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) se requiere documentación comprobatoria de la autoridad de aplicación de no transmisión de EBB;
- e) Para excipientes utilizados por primera vez en un producto farmacéutico o para una nueva vía de administración deberá:
  - Aportarse detalles sobre su proceso de fabricación, caracterización y controles de calidad, si procede;
  - Brindarse información toxicológica que avale su seguridad.

### 2.2.4. PT. Producto Terminado:

**2.2.4.1. PT. Desarrollo farmacéutico:** Información sobre los estudios realizados para establecer la forma farmacéutica, la formulación, el proceso de fabricación y el sistema envase-cierre del medicamento a comercializar.

- compatibilidad del IFA con los excipientes;
- compatibilidad entre nuevas combinaciones de IFA.

**2.2.4.2. PT. Descripción y composición del producto terminado:** Deberá incluirse la descripción de su composición cualitativa y cuantitativa, por unidad posológica y por ciento (peso o volumen) detallando cada uno de los componentes, ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) conservadores,



estabilizadores y excipientes, según aplique, declarando la función de cada uno de ellos.

- a) El formato para expresar la composición es en forma de tabla;
- b) En el caso de productos para reconstituir tales como liofilizados y polvos para inyección, deberá incluirse además la descripción del diluyente y del sistema envase-cierre empleado para el diluyente;
- c) Cuando se añade un incremento del Ingrediente Farmacéutico Activo con relación a la cantidad declarada en el etiquetado, debe escribirse, especificando la cantidad y el % en que se incrementa. Se requiere fundamentar las causas o motivos para ello y la justificación de la cantidad;
- d) Cuando el Ingrediente Farmacéutico Activo se utiliza en forma de sal o hidrato, con la dosis o concentración referida a la base, se requiere expresar la equivalencia con la base. Se exceptúan aquellos casos en no sea posible referir la equivalencia, ya que la cantidad de la sal o hidrato varía en dependencia de la potencia o valoración que se determina en cada lote.

#### **2.2.4.3. PT. Manufactura del producto terminado:**

**2.2.4.3.1. PT. Fórmula del lote:** Deberá suministrarse la fórmula del lote de producción incluyendo un listado de todos los componentes.

#### **2.2.4.3.2. PT. Descripción del proceso de manufactura:**

- a) Una narración del proceso de manufactura que incluya todos los pasos o etapas hasta la obtención del producto final, acondicionamiento y etiquetado;
- b) Remitir un flujograma del proceso, que incluya las etapas de formulación, llenado, liofilización (si procede), etiquetado y estuchado, indicando los puntos en los que ocurre el ingreso de material y señalando los pasos intermedios, puntos críticos y los controles del proceso;
- c) Controles de pasos o etapas críticas y productos intermedios claves;
- d) En el caso de que en la fabricación del producto esté involucrada más de un fabricante, el diagrama de flujo debe incluir el paso en que participa cada uno;
- e) Información sobre validación del Proceso;
- f) Reprocesos, con su justificación y debidamente validados, en los casos que proceda.

#### **2.2.4.4. PT. Control del producto terminado:**

##### **2.2.4.4.1. PT. Especificaciones de calidad:**

- a) Relacionar la descripción completa de los índices de calidad (físicos, químicos y microbiológicos) y límites de aceptación en forma de tabla e independientes de los métodos analíticos y la referencia de calidad (farmacopea o propias del fabricante);
- b) Se justificará cualquier omisión de índices de calidad establecido en las farmacopeas para el producto al cual se le solicita el registro;
- c) Todas las formas sólidas de liberación controlada o modificada (comprimidos, cápsulas, óvulos) requieren del ensayo de liberación.



**2.2.4.4.2. PT. Métodos analíticos:** Información sobre los métodos analíticos empleados para el control de calidad:

- Monografía específica, en caso de responder a una farmacopea;
- Descripción completa del método analítico, en caso de ser propio del fabricante.

**2.2.4.4.3. PT. Validación de los métodos analíticos:**

- a) En productos con especificación farmacopeica se requiere:
- Información de la evaluación o estandarización del desempeño del método, en caso de que se aplique íntegramente lo establecido en el procedimiento analítico de la farmacopea de referencia;
  - Información sobre la validación de aquellos parámetros que correspondan, en caso de que se realicen modificaciones a lo establecido en el procedimiento analítico de la farmacopea de referencia.
- b) En los productos con métodos de análisis propios del fabricante son indispensables los resúmenes de la validación que reflejen los datos experimentales de los parámetros característicos.

**2.2.4.4.4. PT. Certificados de análisis:** Deberá incluirse un certificado con la comprobación de las especificaciones de calidad emitido por el fabricante del producto terminado.

**2.2.4.4.5. PT. Estándares y materiales de referencia:** Suministrar la información concerniente a los estándares y/o materiales de referencia empleados en las pruebas de control del producto terminado.

**2.2.4.5. PT. Descripción del sistema envase cierre empleado para el producto terminado:** Describir de forma detallada el tipo y forma del envase y sistema de cierre en el cual se encuentra contenido el producto terminado, incluyendo los materiales que los constituyen y especificaciones de calidad.

**2.2.4.6. PT. Estudios de estabilidad del producto terminado:** Remitir estudio de estabilidad, según zona climática que corresponda:

**2.2.4.6.1. PT. Protocolos y resultados del estudio de estabilidad que justifiquen el período de validez propuesto:** Remitir estudio de estabilidad, incluyendo:

- a) Protocolo del estudio;
- b) Especificaciones de calidad y métodos analíticos;
- c) Descripción detallada del sistema envase cierre del producto evaluado;
- d) Condiciones de conservación (temperatura y humedad relativa ambiente);
- e) Resultados de al menos tres lotes del producto terminado elaborados preferentemente a partir de lotes diferentes de Ingrediente Farmacéutico Activo;
- f) Conclusiones y período de validez y condiciones de conservación propuestos.
- g) Los Estudios de Estabilidad deben estar firmados por el profesional responsable del estudio;
- h) Cuando el medicamento se acompaña en su presentación de un solvente o diluyente, se requiere la presentación de estudios de estabilidad del producto



diluido, disuelto o dispersado según proceda en las condiciones de utilización;

- i) Si se utiliza más de un vehículo para su preparación se deben presentar los datos de los estudios de estabilidad realizados para cada uno de ellos;
- j) Si un producto es envasado en dos a más sistemas de envase/cierre, se presentarán los estudios de estabilidad para cada uno de ellos.

**2.2.4.6.2. PT. Programa de estudios de estabilidad posterior a la autorización de comercialización:** Incluir el Programa de Estabilidad o Compromiso de Estabilidad a realizar en la etapa de comercialización del producto terminado, incluyendo el número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y las pruebas analíticas a realizar. Estos resultados serán enviados periódicamente para la actualización de la información de estabilidad del producto.

**2.2.4.3.3. PT. Descripción de los procedimientos usados para garantizar la cadena de frío:** En el caso de productos que requieran refrigeración, escribir detalladamente las medidas tomadas para garantizar las condiciones adecuadas de temperatura y humedad para el traslado del producto terminado de su lugar de producción al lugar de venta final, incluyendo todas las etapas de almacenamiento y distribución e indicando los controles efectuados en cada una de las etapas, esta descripción debe estar firmada por el profesional responsable de la misma.

**2.2.4.7. PT. Documentación Biofarmacéutica:** Según el documento "Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia para los Productos Farmacéuticos" elaborado por el GT/BE y aprobado por la V Conferencia, se requiere:

- a) Prueba de disolución (para aquellas formas farmacéuticas que así lo requieran);
- b) Estudios de equivalencia *in vitro* (perfil de disolución);
- c) Estudios de equivalencia *in vivo*.



## DIRECTRICES PARA EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS

### Módulo 3. Informes No Clínicos

#### 3.1 Índice del módulo.

Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada en este módulo.

#### 3.2. Estudios No Clínicos:

##### 3.2.1. En caso de Nuevos Ingredientes Farmacéuticos Activos:

###### 3.2.1.1. Estudios farmacodinámicos.

###### 3.2.1.2. Estudios farmacocinéticos.

###### 3.2.1.3. Toxicología.

Se requiere presentar información sobre:

##### a) Toxicología general:

- Diseño del estudio y justificación del modelo animal;
- Especies animales utilizadas, edad y tamaño de los grupos;
- Dosis, vía de administración y grupos de control;
- Parámetros monitoreados;
- Tolerancia local.

##### b) Toxicología especial

- Investigaciones inmunológicas especiales;
- Estudios de toxicidad en poblaciones especiales;
- Estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad: cuando aplique;
- Estudios de toxicidad reproductiva: para medicamentos a ser administrados en mujeres embarazadas o en individuos en edad fértil.

**3.2.2. En caso de Nuevas Asociaciones:** Estudios Farmacodinámicos correspondientes.

**3.2.3. En caso de Nuevas sustancias incorporadas a la formulación** (nuevos estabilizadores, aditivos), otras vías de administración y nuevas asociaciones, deberán remitir los estudios toxicológicos correspondientes.



## DIRECTRICES PARA EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS.

### Módulo 4. Informes Clínicos

#### 4.1. Índice del módulo

Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada en este módulo.

#### 4.2. Estudios Clínicos

##### 4.2.1. Estudios Clínicos para IFA Nuevos

###### 4.2.1.1. Resumen de los Estudios Clínicos realizados.

###### 4.2.1.2. Estudios Fase I

Están orientados principalmente a definir la seguridad, farmacocinética y biodisponibilidad del producto en el caso de **medicamentos a base de nuevos IFA**.

###### 4.2.1.3. Estudios Fase II

**Para medicamentos a base de nuevos IFA.** Estos estudios se efectúan una vez que los estudios Fase I han sido completados. La principal distinción entre la fase I y II es que los estudios Fase II involucran a un número importante, de sujetos y usualmente son controlados y aleatorizados.

Los estudios fase II deberían definir la dosis óptima y de manera muy importante, la seguridad antes de iniciar la Fase III.

###### 4.2.1.4. Estudios Fase III

Son estudios a gran escala diseñados para entregar datos sobre la eficacia y seguridad del medicamento. En estos estudios se pueden alistar varios miles de sujetos (esto estará definido por el punto final "end point" del estudio).

###### 4.2.1.5. Estudios Fase IV: Plan de Farmacovigilancia

Cuando proceda, según el tipo de medicamento, se solicitará el protocolo de estudios Fase IV o los resultados de estudios ya realizados.

###### 4.2.1.6. Estudios en Poblaciones Especiales

Cuando proceda, según la indicación del medicamento.

##### 4.2.2. Estudios clínicos para nueva concentración, nueva forma Farmacéutica, nueva indicación o nueva asociación de IFAs conocidos

Las ARNs definirán que tipos de estudios se requieren para estos casos, teniendo en cuenta las guías y documentos emitidos por la red PARF y la OMS.

- **En caso de Nuevas Asociaciones** se aplicarán las recomendaciones del Informe Técnico N° 929, Anexo 5, de la OMS, 2005 o actualizaciones.



## DIRECTRICES PARA EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS.

### Anexo No. 1

#### 1. Resumen de las Características del Producto (RCP)

El RCP es la información de un medicamento elaborada por la Autoridad Reguladora Nacional correspondiente, una vez que se evalúa y aprueba para su comercialización, es de acceso público y está dirigido fundamentalmente a los profesionales de la salud, para que el medicamento sea prescrito, dispensado y utilizado de forma racional, segura y efectiva.

2. La información a presentar por el solicitante del trámite de registro, para que la Autoridad Reguladora Nacional de medicamentos correspondiente elabore el RCP, es la siguiente:

- a) Nombre del producto (comercial y genérico);
- b) Forma farmacéutica;
- c) Concentración;
- d) Presentación;
- e) Fabricante y país;
- f) Composición en términos de ingredientes farmacéuticos activos y de excipientes que puedan ocasionar efectos indeseables;
- g) Plazo de validez;
- h) Condiciones de almacenamiento;
- i) Indicaciones terapéuticas;
- j) Contraindicaciones;
- k) Precauciones;
- l) Advertencias;
- m) Uso en embarazo y lactancia;
- n) Efectos en la conducción de vehículos/ maquinaria;
- o) Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción;
- p) Efectos indeseables;
- q) Posología y modo de administración;
- r) Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto;
- s) Sobredosis;
- t) Propiedades farmacodinámicas;
- u) Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación).

3. Esta información debe presentarse en formato electrónico y utilizar un procesador de texto que pueda ser modificado.



## DIRECTRICES PARA EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS.

### Anexo No. 2

#### 1. Información sobre el Etiquetado y Prospecto

Deberá incluirse los textos propuestos para el acondicionamiento del envase primario, envase secundario o embalaje exterior, así como el prospecto o literatura interior.

##### 1.1. Etiqueta del envase primario:

Deberá remitirse el proyecto de etiqueta para el envase primario, el cual debe tener como mínimo la siguiente información:

- a) Nombre comercial;
- b) Nombre genérico;
- c) Forma Farmacéutica (cuando se trate de forma farmacéutica de liberación no convencional, deberá ser mencionada);
- d) Vía de administración (cuando proceda);
- e) Concentración/composición;
- f) Contenido/volumen;
- g) Volumen/dosis;
- h) Número de dosis por vial (para presentación multidosis);
- i) Vía de administración;
- j) Condición de almacenamiento (si el tamaño del envase lo permite);
- k) Advertencias (si el tamaño del envase lo permite);
- l) Número de Lote;
- m) Fecha de vencimiento;
- n) Nombre (o logotipo) del titular o el fabricante;
- o) Número de registro (si el tamaño del envase lo permite).

##### 1.2. Etiqueta del envase secundario

Deberá Incluirse el texto de etiquetado propuesto para el envase secundario, llamado también empaque que protege al envase que contiene el medicamento, el cual debe tener como mínimo la información indicada a continuación.

- a) Nombre comercial;
- b) Nombre genérico;
- c) Forma farmacéutica;
- d) Vía de administración;
- e) Concentración;
- f) Contenido/ volumen;
- g) Número de dosis por envase (para presentación multidosis);
- h) Composición;
- i) Condición de dispensación/venta;
- j) Declaración de excipientes;
- k) Condiciones de Conservación del producto (indicar sensibilidad a la luz, cuando proceda);
- l) Instrucciones de preparación (cuando proceda);
- m) Modo de empleo;
- n) Advertencias (cuando proceda);
- o) Distintivos de identificación/autenticad, si procede;



- p) Número de lote;
- q) Fecha de vencimiento;
- r) Nombre del Fabricante de producto terminado y dirección;
- s) Nombre del Acondicionador y dirección;
- t) Nombre del Titular, Representante o Distribuidor y dirección (debe incluir ciudad de domicilio y país);
- u) Nombre del Profesional Responsable;
- v) Número de registro.

### 1.3. Prospecto:

Deberá incluirse el texto propuesto para el prospecto o inserto, el cual debe contener como mínimo la información indicada a continuación:

- a) Denominación Común Internacional (DCI) y clasificación anatómico terapéutica (ATC);
- b) Nombre comercial;
- c) Forma farmacéutica;
- d) Concentración;
- e) Contenido/ volumen;
- f) Número de dosis por vial (para presentación multidosis);
- g) Composición;
- h) Declaración de excipientes;
- i) Vía de administración;
- j) Indicaciones;
- k) Modo de empleo;
- l) Posología/ Dosis;
- m) Dosis máxima en 24 horas, para productos OTC;
- n) Precauciones;
- o) Advertencias;
- p) Reacciones adversas;
- q) Contraindicaciones;
- r) Interacciones;
- s) Sobredosis;
- t) Uso durante el embarazo y lactancia;
- u) indicar la importancia de monitorear el uso por el paciente e informar a quien notificar posibles problemas con el medicamentos;
- v) Conservación del producto / condiciones de almacenamiento;
- w) Nombre del Fabricante de producto terminado y dirección;
- x) Nombre del Acondicionador y dirección;
- y) Condición de dispensación/venta.



## DIRECTRICES PARA EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS EN LAS AMÉRICAS.

### GLOSARIO

**Buenas Prácticas de Manufactura (BPM):** conjunto de procedimientos y prácticas destinadas a garantizar la producción uniforme y controlada de lotes de productos farmacéuticos, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a las mismas y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. También conocida como Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF) o Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).

**Desarrollo farmacéutico o galénico del producto:** Se corresponde con todos los estudios realizados para demostrar que la dosis, la formulación, el proceso de fabricación y el sistema de cierre, así como los atributos microbiológicos y fisicoquímicos son apropiados para el objetivo propuesto.

**Equivalentes Farmacéuticos:** Medicamentos que contienen el(los) mismo(s) ingrediente(s) activo(s), en la misma forma farmacéutica, para la misma vía de administración y que son idénticos en potencia o concentración.

**Forma Farmacéutica:** Forma o estado físico en el cual se prepara un producto para facilitar su fraccionamiento, dosificación, administración o empleo.

**Lote:** cantidad de materia prima, material de acondicionamiento o producto, elaborado en un proceso o serie de procesos de forma tal que sea homogéneo. A los fines del control del producto terminado, un lote de un producto farmacéutico comprende todas las unidades de una forma farmacéutica producidas a partir de la misma masa inicial de materiales, y que ha sufrido una única serie de operaciones de fabricación o una sola operación de esterilización o, en caso de proceso de producción continua, todas las unidades fabricadas en un tiempo determinado.

Nota: Con el fin de realizar ciertas fases de la elaboración, puede ser necesario dividir un lote en diversos sub-lotes, que se unan después para constituir un lote final homogéneo. En caso de elaboración continua, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, caracterizada por homogeneidad prevista.

**Medicamentos conocidos:** Véase Equivalentes Farmacéuticos

**Período de validez:** Período dentro del cual se espera que el medicamento mantenga sus especificaciones de calidad establecidas en el registro sanitario, si es conservado correctamente según las recomendaciones del fabricante, de acuerdo a lo demostrado por los estudios de estabilidad efectuados. También se conoce como período de vigencia.

**Ingrediente Farmacéutico Activo:** es cualquier sustancia o mezcla de sustancias utilizada en un medicamento, para ejercer actividad farmacológica u otros efectos directos en el diagnóstico, cura, atenuación, tratamiento o prevención de enfermedades o para tener un efecto directo en la restauración, corrección o modificación de las funciones fisiológicas en el humano.



**Producto a Registrar:** El Medicamento a ser registrado.

**Producto biológico:** Producto utilizado para fines de la prevención (vacunas), del tratamiento (citoquinas, hormonas), o del diagnóstico in vivo (anticuerpos monoclonales) de ciertas enfermedades y que son obtenidos a partir de organismos vivos o de sus tejidos. Los productos biológicos incluyen a los virus, sueros terapéuticos, toxinas, antitoxinas, vacunas, sangre, componentes o derivados de la sangre, productos alergénicos, hormonas, factores estimulantes de colonias, citoquinas, anticuerpos, etc. Las fuentes y métodos de fabricación son variados: cultivo de células de microorganismos, extracción a partir de tejidos biológicos, técnicas del ADN recombinante, transgénesis, técnicas de hibridoma, propagación de microorganismos en embriones o animales, etc.

**Producto Final a Granel (Final Bulk):** todo producto que ha completado todas las etapas del procesamiento; sin incluir el envasado final. Cualquier producto que haya terminado todas las etapas del proceso, incluyendo formulación, con excepción del envasado final.

**Producto Terminado:** forma farmacéutica final que pasó por todas las etapas de fabricación incluyendo el acondicionamiento en el envase final.

**Registro Sanitario:** Procedimiento sanitario mediante el cual la Autoridad Nacional Regulatoria otorga el permiso correspondiente al producto en cuestión, para su comercialización y distribución en el país.

**Representante Legal en el país:** Se refiere a la Empresa de Representación del producto, la cual se encargará de su registro y/o comercialización en el país.

**Sistema envase – cierre.** Es la suma de componentes del envase que juntos contiene y protege la forma farmacéutica. Este incluye el envase primario y el envase secundario, si este último está diseñado para proporcionar protección adicional al producto terminado. Un sistema de envase es equivalente a un sistema de envase cierre.

**Vacuna:** Inmunógeno administrado con el propósito de estimular al sistema inmune para la prevención, disminución o terapia de determinada enfermedad o infección. Las vacunas pueden ser preparaciones de virus atenuados, bacterias o parásitos, organismos completos inactivados, de fracciones crudas o inmunógenos purificados, incluyendo aquellos que derivan del ADN recombinante en células hospedadoras, conjugados formados por enlaces covalentes de componentes, antígenos sintéticos, polinucleótidos (Ej.: vacunas de plásmidos de ADN), células vivientes de vectores que expresen inmunógenos heterólogos específicos, o células activadas con inmunógenos. Existen también combinaciones de vacunas o inmunógenos de los referidos anteriormente.

**Validación:** Serie de procedimientos o acciones documentadas, en concordancia con los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación, que demuestra que los procesos, equipos, materiales, actividades o sistemas cumplen con las especificaciones predeterminadas y atributos de calidad.



## BIBLIOGRAFÍA

OMS. *Autorisation de mise sur le marche des médicaments a usage humain notamment d'origine multisource (generique)*. Manuel a l'usage des autorites de reglementation pharmaceutique. Serie Reglementation Pharmaceutique, no. 13. Geneva: WHO, 2008.

RED PANAMERICANA DE ARMONOZACION DE LA REGLAMENTACION FARMACEUTICA (RED PARF). *Requisitos Comunes Para El Registro De Medicamentos En Las Américas: Estudio Diagnostico*. [Informes del Grupo de Trabajo del Grupo de Registro de Medicamentos], Red para la Armonización Farmacéutica,. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud (OPS), 2004.

RED PANAMERICANA DE ARMONOZACION DE LA REGLAMENTACION FARMACEUTICA (RED PARF). *Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia para los Productos Farmacéuticos*. V Conferencia Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, noviembre de 2008. Washington DC: OPS/OMS.

RED PANAMERICANA DE ARMONOZACION DE LA REGLAMENTACION FARMACEUTICA (RED PARF). *Propuesta de Requisitos Armonizados para el Registro de Medicamentos en la Región de las Américas*. [Propuesta del Grupo de Trabajo de Registro de Medicamentos presentado a la V Conferencia Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica]. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud (OPS), 2004.

RED PANAMERICANA DE ARMONOZACION DE LA REGLAMENTACION FARMACEUTICA (RED PARF). Documento técnico N° 1. Requisitos armonizados de registro de vacunas en la Región de las Américas. PAHO/WHO, 2010. Available at: <http://new.paho.org/hq/dmdocuments/Red%20PARF%20Documento%20Tecnico%20No%201.pdf>.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry. ICH M4Q: The CTD -Quality*. August 2001. Center of Drugs Evaluation and Research (FDA)Center of Drugs Evaluation and Research (FDA).

WHO. *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials*, Volume V. 2, Updated edition: Good manufacturing practices and inspection. World Health Organization. Geneva, 2004.

WHO. *Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products*, Annex 5, WHO Technical Report Series, N° 929, 2005. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_929\\_eng.pdf#page=103](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_929_eng.pdf#page=103)