Poder Ejecutivo
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DNVS D.G. N° 84

POR LA CUAL SE APRUEBA LA "GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE REGISTRO NUEVO DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS DE ORIGEN SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO"

Asunción, 03 de mayo de 2021.

VISTO:

La Nota D.N.V.S./DG N° /2021, de fecha de de 2021, por la cual la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria solicita se reglamenten los requisitos técnicos para estudios de estabilidad de productos para la salud considerados productos de higiene personal, cosméticos y perfumes,

CONSIDERANDO:

Que el Artículo 238, Numeral 3), de la Constitución Nacional faculta a quien ejerce la Presidencia de la República a reglamentar y controlar el cumplimiento de las leyes. Que la Constitución Nacional, en el Artículo 72, "Del Control de Calidad", establece: "[...] El Estado velará por el control de calidad de los productos alimenticios, químicos, farmacéuticos y biológicos, en las etapas de producción, importación y comercialización".

Que, la Ley N° 836/80 "*Código Sanitario*" en su artículo 3° dispone: *"El Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, que en adelante se denominará el Ministerio, es la más alta dependencia del Estado competente en materia de salud y aspectos fundamentales del bienestar social".*

Que, la Ley N° 1.119/97 "*De productos para la salud y otros*" en su artículo 1° expresa: *"1.La presente ley y sus correspondientes reglamentos regulan la fabricación, elaboración, fraccionamiento, control de calidad, distribución, prescripción, dispensación, comercialización, representación, importación, exportación, almacenamiento, uso racional, régimen de precios, información, publicidad y la evaluación, autorización y registro de los medicamentos de uso humano, drogas, productos químicos, reactivos y todo producto de uso y aplicación en medicina humana, y a los productos considerados como cosméticos y domisanitarios. 2. También regula los principios, normas, criterios y exigencias básicas sobre la eficacia, seguridad y calidad de los productos objeto de esta ley, y la actuación de las personas físicas o jurídicas que intervienen en las actividades mencionadas en el párrafo anterior".*

Que, la ley precitada reza en su artículo 2°: *"El Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social es la autoridad sanitaria nacional responsable en todo el territorio de la República de verificar el cumplimiento de las disposiciones emanadas de la presente ley, reglamentar las situaciones que lo requieran y sancionar las infracciones que se*

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL · DIRECCIÓN NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA · DIRECCIÓN GENERAL · REPÚBLICA DEL PARAGUAY

Q.F. María Antonieta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Poder Ejecutivo
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DNVS D.G. N° 84

POR LA CUAL SE APRUEBA LA "GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE REGISTRO NUEVO DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS DE ORIGEN SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO"

detecten". Asimismo, en su artículo 3°, numeral 1, expresa: *"Como organismo ejecutor créase la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DNVS), dependiente del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, con autarquía administrativa y financiera".*

Que, el Artículo 6° de la citada Ley dispone: "1. *La fabricación, importación, comercialización y dispensación de especialidades farmacéuticas, en todo el territorio de la República, estará sujeta a la autorización previa de la autoridad sanitaria nacional. Las especialidades farmacéuticas autorizadas para su expendio en el mercado nacional serán las inscriptas a solicitud de los fabricantes y representantes en un registro especifico en el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, de acuerdo con las disposiciones de la presente ley y su reglamentación."*

Que, la Ley N° 1.119/97 en su Artículo 9º numeral 1, manifiesta:"*La autoridad sanitaria nacional reglamentará el tipo de controles exigibles al fabricante para garantizar la calidad de las materias primas, de los productos semielaborados, del proceso de fabricación y del producto final, a efectos de la autorización y registro, manteniéndose dichos controles mientras dure la producción y/o comercialización de la especialidad farmacéutica, sin perjuicio de los cambios o modificaciones tecnológicas que puedan producirse por la evolución de la ciencia y las buenas prácticas de fabricación y control. Dichos cambios o modificaciones deberán ser informados a la autoridad sanitaria nacional para su aprobación y actualización del expediente de la especialidad farmacéutica afectada*".

Que, además, la misma Ley, en su artículo12° numera l1,dispone: "*El Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social reglamentará de acuerdo con lo preceptuado en esta ley y el decreto correspondiente, el procedimiento de evaluación, concesión o denegación de la autorización e inscripción en el registro de especialidades farmacéuticas, incorporando los requisitos, trámites y plazos no contemplados expresamente en la presente ley, adecuándose, cuando se considere necesario, a los acuerdos y convenios internacionales debidamente aprobados y ratificados por el Paraguay",* e igualmente el numeral 3, establece: "*Como parte del proceso de autorización, la autoridad sanitaria nacional podrá someter la especialidad farmacéutica, sus materias primas, productos semielaborados y otros componentes a los análisis químicos, físicos, biológicos y microbiológicos que considere necesarios, pudiendo para ello recurrir a sus propios laboratorios analíticos o a otros laboratorios previamente autorizados de reconocida solvencia con los que haya celebrado acuerdos para este fin, pudiendo ser de carácter internacional, oficial o privado. Estos laboratorios dictaminarán si la especialidad cumple con las garantías de calidad, pureza, estabilidad y demás que procedan. Para la autorización, registro e inscripción en el registro de especialidades farmacéuticas importadas, se exige que el representante del fabricante de los*

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA Y BIENESTAR SOCIAL · DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA · DIRECCION GENERAL · REPUBLICA DEL PARAGUAY

Q.F. María Antonieta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Poder Ejecutivo
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DNVS D.G. N° 84

POR LA CUAL SE APRUEBA LA "GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE REGISTRO NUEVO DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS DE ORIGEN SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO"

medicamentos presente, junto con los otros recaudos, un documento emitido por la autoridad sanitaria del país exportador, donde conste la autorización para fabricar y comercializar dichos productos. Dicho documento deberá estar debidamente legalizado."

Que, mediante Decreto N° 17057/97, fue incorporada al ordenamiento jurídico nacional la Resolución MERCOSUR/GMC/RES Nº 23/95, requisitos para el registro de productos farmacéuticos registrados y elaborados en un estado parte productor, similares a productos registrados en el estado parte receptor, en su numeral 6.2.4. PLAZO PARA CONCLUSION DEL PROCESO, establece que: *"El plazo será de 120 días corridos a partir de la presentación de todas las informaciones establecidas en los requisitos de registro. Este plazo será suspendido toda vez que, a pedido de la Autoridad Sanitaria, el solicitante deba incorporar información adicional hasta que la misma se considere suficiente. En todos los casos, la suspensión del plazo deberá estar fundamentada. La Autoridad Sanitaria establecerá un plazo máximo para el cumplimiento de la exigencia o presentación de justificación de no cumplimiento de la misma. Cuando no hubiese cualquier manifestación por parte de la Autoridad Sanitaria en el plazo de 120 días corridos el producto estará automáticamente registrado por plazo perentorio/vencimiento de plazo/de curso de plazo/ y será enviado inmediatamente para publicación. En cualquier situación el tiempo total de tramitación del proceso no excederá a 180 días corridos."*

Que, mediante Decreto Nº 10.262/12 por el cual se reglamenta el artículo 14 de la ley N° 1119/1997 "De Productos para la Salud y Otros", se establecen normas para la renovación de registros sanitarios de especialidades farmacéuticas, y se deroga el Decreto N° 8949/2012.

Que, sobre la base de la experiencia adquirida, y con el objetivo de dar mayor transparencia, eficacia y agilidad a los procedimientos técnico-administrativos involucrados, se advirtió la necesidad de aprobar una guía de evaluación de los expedientes de especialidades farmacéuticas que forman parte de la solicitud de registro sanitario. La mencionada guía permitirá obtener un mayor perfeccionamiento en el procedimiento de evaluación de expedientes de especialidades farmacéuticas tendientes a la obtención de un registro sanitario.

Que, en el marco expuesto, las medidas que contiene la presente resolución están dirigidas a la mejora del proceso técnico-administrativo de gestión, desde la perspectiva de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria y de la industria farmacéutica regulada. Que, en ese sentido, la presente norma, además de incorporar una mejora al proceso

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL · DIRECCIÓN NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA · DIRECCIÓN GENERAL · REPÚBLICA DEL PARAGUAY

Q.F. María Antonieta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Poder Ejecutivo
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DNVS D.G. N° 84

POR LA CUAL SE APRUEBA LA "GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE REGISTRO NUEVO DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS DE ORIGEN SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO"

técnico administrativo de gestión, constituye una acción concreta tendiente a profundizar las medidas orientadas a la evaluación continua de la calidad y seguridad de las especialidades farmacéuticas registradas en la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.

Que, los artículos 19, y 20 numeral 6) del Decreto N° 21376/98 "POR EL CUAL SE ESTABLECE LA NUEVA ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DEL MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL" dispone que compete al Ministro de Salud Pública y Bienestar Social ejercer la administración de la institución; y el numeral 7) del artículo 20 del citado Decreto se establece que es función específica del Ministro, entre otras, la de dictar resoluciones que regulen la actividad de los diversos programas y servicios, reglamenten su organización y determinen sus funciones.

Que, la Dirección General de Asesoría Jurídica, a través del Dictamen A.J. N°----- , de fecha ------ de ------ de 2021, ha emitido su parecer favorable a la firma de la presente Resolución.

POR TANTO, en uso de sus atribuciones, **LA DIRECTORA NACIONAL DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA**;

R E S U E L V E

Artículo 1°.- Aprobar el **ANEXO I "GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE REGISTRO NUEVO DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS DE ORIGEN SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO"**, que forma parte indisoluble de la presente resolución.

Artículo 2°.- La implementación se dará a partir de la firma de la presente resolución.

Artículo 3°.- Comunicar a quienes corresponda y cumplido, archivar.

Qca. Fca. María Antonieta Gamarra
Directora General

ANEXO I

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE SOLICITUD DE REGISTRO NUEVO DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS DE ORIGEN SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

1- INTRODUCCIÓN

Las solicitudes de Inscripción al Registro de Especialidades Farmacéuticas, pueden incluir una diversidad de información que torna necesario unificar criterios para la presentación del dossier correspondiente y su posterior evaluación por parte de la autoridad sanitaria.

Como consecuencia de ello, se elabora esta guía que contiene lineamientos generales a considerar para solicitar autorizaciones de Registro Sanitario Nuevo de Especialidades Farmacéuticas.

2- ANTECEDENTES NORMATIVOS

La presente Guía debe considerarse siempre que no se establezcan, justificadamente, otros requisitos como condición para conceder la autorización de registro sanitario de la especialidad farmacéutica. Asimismo, debe ser complementada por los requerimientos de normativa específica aplicable a cada caso concreto.

3- OBJETIVOS

Armonizar los requisitos a ser presentados por el solicitante de registros sanitarios de especialidades farmacéuticas de origen sintético y semisintético sin requerimiento de demostración de bioequivalencia, conforme al Decreto N° 17057/97, facilitando la evaluación de dichos productos.

4- ALCANCE

Responsables de evaluar solicitudes de Registro Nuevo de especialidades farmacéuticas y empresas reguladas que presenten trámites conforme al Decreto N° 17057/97 para el registro de especialidades farmacéuticas de origen sintético y semisintético, sin requerimiento de demostración de bioequivalencia.

5- EVALUACION DE REQUSITOS DOCUMENTALES

5.1. Verificar si presenta boleta de pago del arancel correspondiente o sello de Perceptoría.

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA Y BIENESTAR SOCIAL · DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA · REPUBLICA DEL PARAGUAY · DIRECCION GENERAL

F. María Antonieta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

5.2. Verificar si se presenta copia autenticada del Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación y Control (BPFyC) vigente para la línea de producción solicitada.

5.3. Verificar si se presenta copia autenticada debidamente consularizada y legalizada o apostillada según sea el caso del Certificado de BPFyC vigente para la línea de producción solicitada o del Registro Sanitario del Producto vigente, emitido por la Autoridad Sanitaria de un país contemplado en la Ley 3283/07.

5.4. Verificar si presenta Certificado Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución (BPAyD) vigente y que corresponde a la empresa encargada del Depósito.

5.4. Verificar que se presenta copia autenticada del título de marca vigente o en caso de que corresponda Licencia de Uso de la Marca (emitida por la DINAPI o por escritura pública).

5.5. Verificar si presenta copia autenticada del RUE vigente.

5.6. Verificar si presenta autorización debidamente legalizada del titular del producto para solicitar el registro sanitario (productos importados).

5.7. Verificar que presenta copia autenticada consularizada y legalizada o apostillada del CLV o CPP vigente del producto solicitado.

5.8. En el caso que en el CLV no se detalle la formula cuali-cuantitativa del producto se deberá verificar que se haya anexado la declaración de la formula correspondiente al fabricante, debidamente legalizada o apostillada, según sea el caso.

5.9. Verificar si presenta contratos de fabricación, cuando proceda, debidamente autenticados, legalizados o apostillados para productos importados, demostrando la relación de las partes con lo declarado en el Formulario N° 1 (productos elaborados en el extranjero).

5.10. Verificar si presenta contratos debidamente autenticados y con certificación de firmas para productos nacionales, que demuestren las relaciones declaradas en el Formulario N° 1.

5.11. Verificar si presenta Certificado de análisis del producto terminado realizado por el fabricante con sus respectivas especificaciones:

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA Y BIENESTAR SOCIAL · DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA · DIRECCION GENERAL · REPUBLICA DEL PARAGUAY

Q.F. Maria Antonieta Samaria M.
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

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

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

5.11.2. Verificar si presenta estudio de estabilidad.

Tener en cuenta los siguientes puntos:

- 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.

5.11.3. El estudio de Estabilidad deberá realizarse sobre tres lotes piloto, acorde a los lineamientos descriptos en la Farmacopeas internacionalmente reconocidas y/o lineamientos de ICH Guidelines Q1, o sus correspondientes modificatorias.

- El informe del estudio de Estabilidad deberá incluir: nombre del principio activo y/o principios activos y del producto terminado, 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. 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 (in-use) para presentaciones multidosis que permitan

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL · DIRECCIÓN NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA · DIRECCIÓN GENERAL · REPÚBLICA DEL PARAGUAY

Q.F. María Antonieta Gaona Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

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.

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

- Sólidas orales de liberación inmediata, prolongada o modificada:

El ensayo de disolución/liberación, deberá ajustarse al método codificado en Farmacopea 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>.

Para comprimidos ranurados, el ensayo de uniformidad de unidades de dosificación deberá realizarse a partir del comprimido entero.

- Solución oral:

Aspecto - pH - Llenado mínimo - en caso de administrarse en gotas deberá realizarse el control de goteo.

- Solución inyectable:

Aspecto - pH - determinación de partículas extrañas - Osmolaridad (en caso de corresponder) - Volumen extraíble.

- Solución oftálmica:

Aspecto - pH - Osmolaridad (en caso de corresponder) - Control de goteo.

- Soluciones parenterales de Gran volumen:

Aspecto - pH - Osmolaridad - Partículas (según Farmacopea oficial vigente)

- Suspensión oral:

Aspecto (homogeneidad entre fases dispersa/dispersante) - pH - Densidad - Resuspendibilidad - Llenado mínimo - Test de disolución (en caso de estar codificado).

- Suspensión inyectable:

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA Y BIENESTAR SOCIAL · DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA · REPUBLICA DEL PARAGUAY · DIRECCION GENERAL

Q.F. María Antonieta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Aspecto - pH - Distribución de tamaño de partículas - Jeringabilidad - Inyectabilidad - Tiempo de reconstitución (en el caso que corresponda).

- Suspensión oftálmica:

Aspecto - pH - Distribución de tamaño de partículas.

- Spray nasal o vaporizador en solución:

Aspecto - pH- uniformidad de peso de dosis - número de dosis (según rótulo).

- 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.

- Aerosoles dosificadores:

Contenido neto - pérdida anual - peso de dosis - número de dosis emitida - uniformidad de contenido - uniformidad de contenidos de la dosis emitida (DUSA) - evaluación aerodinámica de las partículas o fracción respirable - distribución de tamaño de partículas.

- Aerosoles de válvula continua:

Contenido neto - velocidad de pérdida - ensayo de presión - caudal de válvula.

- Pomadas, cremas, ungüentos, emulsiones de aplicación tópica:

Aspecto - propiedades reológicas (viscosidad) - distribución de tamaño de partículas (si corresponde).

- Pomadas, cremas, ungüentos oftálmicos:

Aspecto - propiedades reológicas - distribución de tamaño de partículas - determinación de partículas extrañas o metálicas (si el envase es metálico).

- Polvo granulado para suspensión extemporánea:

Aspecto - facilidad de reconstitución y estabilidad física del reconstituido - pH del reconstituido.

- Óvulos, supositorios, comprimidos vaginales:

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA Y BIENESTAR SOCIAL · DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA · DIRECCION GENERAL · REPUBLICA DEL PARAGUAY

Q.F. María Antonieta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Aspecto, peso promedio - temperatura/tiempo de fusión (liposolubles) - tiempo de desintegración (hidrosolubles).

- Formas farmacéuticas o sistemas de liberación complejos:

Deberán ajustarse a la normativa vigente, guías específicas de bibliografía internacionalmente reconocida.

6- FORMULARIO N° 1

6.1.- Verificar si lo declarado en el Formulario N° 1 corresponde con la documentación anexada y según los siguientes casos:

Las posibles relaciones entre el solicitante y elaborador se declaran a continuación:
Cuando el producto es de origen nacional y la empresa solicitante del registro es la misma que la elaboradora:

a. Datos de la empresa solicitante: deberá completar según corresponda, según lo declarado en el RUE.
b. Datos de la empresa productora: deberá completar con los mismos datos que el solicitante.

6.2.- Cuando la empresa solicitante es diferente al elaborador, también nacional:

a. Datos de la empresa solicitante: se deberá completar la razón social de la empresa solicitante del registro sanitario.

b. Datos de la empresa productora: Se deberá declarar la razón social del fabricante del producto, seguido de la palabra "para" y a continuación el nombre del solicitante del registro sanitario. En este caso no existe la figura de elaborador alternativo.

6.3. Cuando el elaborador es una empresa ubicada en el extranjero:

a) Datos del solicitante: se deberá completar la razón social de la empresa solicitante del registro sanitario, según RUE.

b) Datos del elaborador: Se deberá declarar la razón social del fabricante del producto, seguido de la palabra "para" y a continuación el nombre del solicitante del registro sanitario, según información contenida en el CLV o Certificado de Exportación.

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA Y BIENESTAR SOCIAL · DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA · DIRECCION GENERAL · REPUBLICA DEL PARAGUAY

Q.F. María Antonieta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

6.4. Cuando el producto es importado:

a) Datos del Solicitante: empresa local, según lo declarado en el RUE.

b) Datos de la empresa productora: según información contenida en el CLV.

6.5. Cuando el producto se elabora en un país, se envasa en otro y desde ahí se importa a Paraguay:

a) En este caso se debe plasmar la situación en el Formulario N° 1.

6.6 Cuando se elabora en un país, se envía a otro (procedencia) y desde ahí se importa a Paraguay:

a) El CLV debe provenir del país de origen y/o procedencia, en el mismo debe constar todas las etapas del producto: fabricación, envasado, si ello no ocurre deberá adjuntarse CLV del país fabricante y del país envasador.

6.7. Si el solicitante terceriza la producción, deberá contar con el rubro de Envasadora y Fraccionadora con la correspondiente Certificación de Buenas Prácticas.

6.8. Verificar si el solicitante declara la División de la empresa, bajo licencia, acondicionamiento primario o secundario, distribución, según corresponda.

7- FORMULARIO N° 2

Verificar si lo declarado en el Formulario N° 2 corresponde con la documentación anexada y según los siguientes casos:

a) La denominación comercial debe coincidir con la solicitud, caja, prospecto, rótulo y CLV en caso de productos importados (Si el nombre comercial declarado es diferente al consignado en CLV, la empresa deberá adjuntar la autorización del fabricante o titular del registro para dicho cambio).

b) Verificar que la denominación genérica este declarada según DCI.

c) En el caso de que en la formulación tenga excipiente que contenga varios componentes, se podrá declarar el nombre comercial (ej Ludipress, Eudragit, Opadry, otros) y entre paréntesis la composición cualitativa de la mezcla.

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA Y BIENESTAR SOCIAL · DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA · DIRECCION GENERAL · REPUBLICA DEL PARAGUAY

Q.F. María Antonieta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

d) Verificar que se declare la funcionalidad de cada excipiente de la formulación.

e) Verificar si declara equivalencia química, cuando corresponda.

f) Verificar si se declara la fórmula cuali-cuantitativa, con principios activos y excipientes relacionada a 100 g o 100 ml, o por unidad de forma farmacéutica, expresada en unidades del Sistema Internacional (SI).

g) Verificar si en la fórmula cualitativa el principio activo cuenta con excesos y excipiente compensador.

h) En caso de inyectables, si va acompañado de solvente, deberá declarar la fórmula cuali- cuanti del mismo.

i) En caso de productos importados, la fórmula detallada en el formulario debe coincidir con lo declarado en el CLV o fórmula del fabricante, así como los excipientes compensadores.

8- REQUISITOS PARA LA PRESENTACIÓN DE DOCUMENTACIÓN FISICOQUÍMICA

Se deberá presentar la siguiente documentación:

- La fórmula unitaria declarada deberá corresponderse con la descrita 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 principios activos. 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.

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

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL · DIRECCIÓN NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA · DIRECCIÓN GENERAL · REPÚBLICA DEL PARAGUAY

Q.F. María Antonieta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Respecto de los excipientes presentes en la formulación:

- En caso que se encuentren codificados en farmacopeas vigentes se deberá indicar que farmacopea y versión utilizada para su control de calidad. No será necesaria la validación de dichas metodologías.

- En caso que no se encuentren codificados en farmacopeas vigentes, el laboratorio deberá describir las metodologías de control de calidad completas con sus especificaciones.

- En caso que la formulación propuesta contenga lactosa (ya sea como lactosa o en una mezcla de excipientes), deberá estar indicado.

- Para excipientes que son mezcla de estos (por ejemplo: Opadry; Opaglos, etc.), deberá incluir en su metodología de control de calidad ensayo de identificación mediante una metodología que permita asegurar su composición lote a lote.

9- CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTO TERMINADO

- Se deberá describir de manera completa la metodología de control de calidad con sus especificaciones correspondientes.

- Si el método de elaboración del producto terminado describe el empleo de solventes orgánicos, el laboratorio deberá incorporar, cuando corresponda, ensayo de solventes residuales en la metodología de control de producto terminado.

- En caso de que el laboratorio se ajuste a las metodologías codificadas en farmacopeas vigentes, para el ensayo de valoración del principio activo,

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA Y BIENESTAR SOCIAL · DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA · REPUBLICA DEL PARAGUAY · DIRECCION GENERAL

Q.F. María Antonieta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

la verificación del método analítico estará a disposición de la autoridad sanitaria al momento de la inspección de primer lote.

- En caso que el laboratorio no se ajuste a la bibliografía codificada en farmacopeas vigentes, el laboratorio deberá presentar las metodologías de control de calidad completas y describir los ensayos con sus especificaciones correspondientes. La validación analítica de los métodos estará a disposición de la autoridad sanitaria al momento de la inspección de primer lote.

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

10- EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA

- Deberán regirse por las resoluciones ***S.G. N° 92/2020 "POR LA CUAL SE APRUEBAN LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD RELATIVA/BIOEQUIVALENCIA (IN VIVO) PARA MEDICAMENTOS; Y LOS ANEXOS RESPECTIVOS"*** y ***S.G. N° 93/2020 POR LA CUAL SE REGLAMENTAN LOS ESTUDIOS DE BIOEXENCIÓN, EN SUSTITUCION DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD RELATIVA/BIOEQUIVALENCIA FARMACEUTICA (IN VIVO), PARA DETERMINADOS MEDICAMENTOSY SE APRUEBAN LOS ANEXOS RESPECTIVOS***, y demás normativas relacionadas.

11- ENVASES

- Deberán cumplir con los requerimientos de farmacopeas internacionales para el envase propuesto, y también proporcionar su correcto

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA Y BIENESTAR SOCIAL · DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA · DIRECCION GENERAL · REPUBLICA DEL PARAGUAY

Q.F. María Antonieta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

desempeño durante la vida útil del producto según la forma farmacéutica presentada.

12- REQUISITOS PARA LA PRESENTACIÓN DE DOCUMENTACIÓN MICROBIOLÓGICA

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

- Se solicitará el ensayo de aptitud en esta etapa de registro para los principios activos con propiedades antimicrobianas. El ensayo de aptitud de la técnica, con sus resultados y conclusiones deberán estar disponibles para la autoridad sanitaria al momento de la inspección de primer lote.

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

- Tener en cuenta que 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.

Por ejemplo "Neomicina (como sulfato)…..0,5 g/100 g" (expresión correcta);

"Sulfato de Neomicina ….0,5 g/100 g" (expresión incorrecta)

13- FORMULARIO N° 5

* Material de envase primario:
a) Deberá declarar el tipo de envase primario con inclusión de las especificaciones físicas (cierre, color y capacidad); el material de envase utilizado para el principio activo y para el solvente. Todo material que entre en contacto con el producto deberá ser declarado.

13.1. Presentar imagen del empaque primario.

13.2. Prospecto: Se deben verificar los siguientes puntos:

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA Y BIENESTAR SOCIAL · DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA · DIRECCION GENERAL · REPUBLICA DEL PARAGUAY

Q.F. María Antonieta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

-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.

-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 el fármaco no debe ser utilizado porque el riesgo de su empleo excede claramente cualquier posible beneficio. Siempre debe incluir:
- La administración de la droga a pacientes en que se conoce la hipersensibilidad a la misma.

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

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA Y BIENESTAR SOCIAL · DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA · DIRECCION GENERAL · REPUBLICA DEL PARAGUAY

F. María Alejandra Gamarra M.
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

- 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. Deberá 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/s y/o sus metabolitos en la leche materna y sus posibles efectos sobre el lactante. Cuando no se indica ni se contraindica debe incluir "Se deberá decidir si se suspende la lactancia o el uso del fármaco teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre".

- Empleo en pediatría: Si 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.

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA Y BIENESTAR SOCIAL · DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA · DIRECCION GENERAL · REPUBLICA DEL PARAGUAY

Q.F. María Antonieta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

- 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 %

- Estudios clínicos: Solo aquellos productos originales (monodroga y asociaciones) 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/s o sus metabolitos, se encuentran en el organismo en concentraciones superiores a las consideradas terapéuticas.

Debe incluir:

- Leyenda "Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con el centro de toxicología".

- Presentación/es. El número de unidades en cada envase debe estar acorde a la posología y a 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 (Estudio de Estabilidad)
- Sensibilidad a la luz.
- Influencia de la humedad.

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA Y BIENESTAR SOCIAL · DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA · DIRECCION GENERAL · REPUBLICA DEL PARAGUAY

Q.F. María Antonieta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

-Mantener fuera del alcance de los niños.

-Número de Registro Sanitario.

-Nombre del director técnico.

-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).

14- PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO (PGR)

Definición: Conjunto de actividades e intervenciones de farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar, y prevenir o minimizar los riesgos de los medicamentos y evaluar la efectividad de dichas intervenciones. La gestión de riesgo es un proceso dinámico durante todo el ciclo de vida de una especialidad farmacéutica 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.

Situaciones en las que será necesario:

- Solicitud de autorización para el registro nuevo:
  - Nueva sustancia (nueva molécula)
  - Medicamento similar, si posee plan de Gestión de Riesgo.
  - Una asociación fija sin evidencia de comercialización en los países de Alta vigilancia sanitaria
  - Un medicamento a registrarse bajo condiciones especiales (por ej. Un medicamento huérfano). El mismo será enviado al departamento de Farmacovigilancia para su seguimiento.
  - A pedido de la Autoridad Sanitaria Nacional.

15- FORMULARIO N° 6 y 7

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

15.1.1. Nombre del laboratorio.

15.1.2. Nombre comercial del producto y nombre genérico

15.1.3. Fecha de vencimiento

15.1.4. Número de Lote

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

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA Y BIENESTAR SOCIAL · DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA · DIRECCION GENERAL · REPUBLICA DEL PARAGUAY

Q.F. María Antonieta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

15.1.6. Modo de Conservación

15.2. Requisitos para la presentación de la información en los estuches (envase secundario)

15.2.1. Nombre del laboratorio

15.2.2. Dirección del laboratorio

15.2.3. Nombre del director técnico

15.2.4. Nombre comercial del producto y nombre genérico en igual tamaño

15.2.5. Fórmula por unidad de forma farmacéutica o porcentual. Contenido por unidad de venta

15.2.6. Fecha de vencimiento

15.2.7. Forma de conservación y condición de venta

15.2.8. Número de Lote

15.2.9. Número de Registro Sanitario

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

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA Y BIENESTAR SOCIAL • DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA • DIRECCION GENERAL • REPUBLICA DEL PARAGUAY

Q.F. María Antonieta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria