

Anexo I del Decreto N° 6611. - /2016.

Registro de medicamentos biológicos tipo VACUNAS

1. Información de calidad (química, farmacéutica y biológica).

1.1. Índice del módulo.

1.2. Contenido.

PI.2.1. Principio(s) activo(s)

PODER EJECUTIVO

1.2. S.1. Información general, materiales de partida y materias primas. HORACIO CARTES

1.2. S.1.1. Nombre o denominación genérica del principio activo. 2013-2018

1.2. S.1.2. Fórmula estructural, molecular y masa molecular relativa (según aplique).

1.2. S.1.3. Descripción y caracterización del principio activo.

1.2. S.1.4. Descripción general de los materiales de partida.

Cepa

Sistema de bancos semilla/maestro/trabajo

Huevos embrionados

1.2. S.1.5. Descripción general de las materias primas.

1.2. S.1.6. Certificados analíticos avalados por el fabricante.

1.2. S.2. Proceso de fabricación del principio activo.

1.2. S.2.1. Fabricante(s).

1.2. S.2.2. Descripción del proceso de fabricación. Diagrama de flujo del proceso de fabricación Descripción del sistema de identificación de lotes.

Descripción del proceso de inactivación o detoxificación (según aplique) Descripción del proceso de purificación.

Descripción de proceso de conjugación (según aplique) Estabilización del principio activo

Reproceso.

Procedimiento de llenado del principio activo, controles del proceso.

1.2. S.2.3. Control de los materiales.

1.2. S.2.4. Identificación de pasos críticos del proceso y controles realizados. Selección y justificación de las etapas críticas.

1.2. S.2.5. Validación del proceso de fabricación. Descripción de cambios.

1.2. S.3. Caracterización del principio activo.

1.2. S.4. Control de calidad realizado al principio activo.

1.2. S.4.1. Especificaciones.

1.2. S.4.2. Procedimientos analíticos

1.2. S.4.3. Validación de procedimientos analíticos

1.2. S.4.4. Resultados de consistencia y análisis de lotes

1.2. S.4.5. Justificación de las especificaciones

1.2. S.5. Estándares o materiales de referencia

1.2. S.6. Sistema envase cierre

1.2. S.7. Estabilidad del principio activo

1.2. S.7.1. Protocolo del estudio de estabilidad, resumen y conclusiones

1.2. S.7.2. Programa de estabilidad posterior a la aprobación

1.2. S.7.3. Resultados de estudios de estabilidad

1.2. S.7.4. Almacenamiento y condiciones de transporte del principio activo

PI.2.2. Consistencia de producción del principio activo

PODER EJECUTIVO

HORACIO CARTES
2013-2018

HORACIO CARTES
2013-2018

1/24

- 1.2.P. Producto terminado
- 1.2.P.1. Descripción y composición del producto terminado
- 1.2.P.2. Desarrollo farmacéutico
- 1.2.P.2.1. Principio activo
- 1.2.P.2.2. Producto terminado
- 1.2.P.2.3. Desarrollo del proceso de manufactura
- 1.2.P.2.4. Sistema envase cierre, compatibilidad
- 1.2.P.2.5. Justificación de la fórmula cuali cuantitativa final
- 1.2.P.3. Manufactura del producto terminado
- 1.2.P.3.1. Fabricante
- 1.2.P.3.2. Fórmula del lote
- 1.2.P.3.3. Descripción del proceso de manufactura
- 1.2.P.3.4. Control de pasos críticos e intermedios
- 1.2.P.3.5. Validación o evaluación de procesos
- 1.2.P.3.6. Descripción del sistema de identificación de lotes
- 1.2.P.4. Control de adyuvante, preservativo, estabilizantes y excipientes
- 1.2.P.4.1. Especificaciones
- 1.2.P.4.2. Procedimientos analíticos
- 1.2.P.4.3. Validación de los procedimientos analíticos
- 1.2.P.4.4. Justificación de especificaciones
- 1.2.P.4.5. Sustancias de origen humano o animal
- 1.2.P.4.6. Empleo de nuevos adyuvantes, preservativos, estabilizantes o excipientes
- 1.2.P.5. Control del producto terminado
- 1.2.P.5.1. Especificaciones
- 1.2.P.5.2. Procedimientos analíticos
- 1.2.P.5.3. Validación de procedimientos analíticos
- 1.2.P.5.4. Resultados de consistencia y análisis de lotes
- 1.2.P.5.5. Determinación y caracterización de impurezas
- 1.2.P.5.6. Justificación de especificaciones
- 1.2.P.5.7. Certificados analíticos avalados por el fabricante
- 1.2.P.6. Estándares y materiales de referencia
- 1.2.P.7. Sistema envase cierre
- Especificaciones del envase primario y secundario
- Pruebas y evaluación de los materiales de envase
- 1.2.P.8. Estabilidad
- 1.2.P.8.1. Protocolo del estudio de estabilidad, resumen y conclusiones:
Para liofilizados presentar estudio de estabilidad del liofilizado, del diluyente y del producto una vez reconstituido.
Termo estabilidad (cuando aplique)
- 1.2.P.8.2. Programa de estabilidad posterior a la aprobación
- 1.2.P.8.3. Resultados de estudios de estabilidad
- 1.2.P.8.4. Descripción de los procedimientos para garantizar la cadena de frío
- 2.1. Informes de estudios no clínicos
- Para el caso de vacunas noveles
- 2.1.1. Farmacología
- 2.1.1.1. Estudios farmacodinámicos (inmunogenicidad de la vacuna)

PODER EJECUTIVO
HORACIO CARTES
2013-2018



PODER EJECUTIVO
HORACIO CARTES

PODER EJECUTIVO
HORACIO CARTES
2013-2018

PODER EJECUTIVO
HORACIO CARTES
2013-2018

2/24

2.1.1.2. Estudios farmacodinámicos de adyuvantes (si aplica)

2.1.2. Farmacocinética

2.1.2.1. Estudios farmacocinéticos (en el caso de nuevos adyuvantes, nuevas vías de administración)

2.1.3. Toxicología

2.1.3.1. Toxicología general, se requiere presentar información sobre: *Diseño del estudio y justificación del modelo animal*

Especies animales utilizadas, edad y tamaño de los grupos

Dosis, ruta de administración y grupos de control

Parámetros monitoreados

Tolerancia local

2.1.3.2. Toxicología especial (para las vacunas que procedan), se requiere presentar información sobre:

Investigaciones inmunológicas especiales Estudios de toxicidad en poblaciones especiales Estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad Estudios de toxicidad reproductiva

2.1.3.3. Toxicidad de nuevas sustancias incorporadas a la formulación (nuevos adyuvantes, estabilizadores, aditivos)

2.1.4. Consideraciones especiales

2.1.4.1. Evaluación del posible "shedding" (excreción) del microorganismo (para las vacunas atenuadas)

Vacunas convencionales

Para el caso de vacunas convencionales, deberá presentarse la información bibliográfica que respalde la información farmacodinámica o de seguridad para la formulación objeto de la solicitud de registro.

2.2. Informes de estudios clínicos

2.2.1. Contenido: Informes de los estudios clínicos

Estudios Fase I Estudios Fase II Estudios Fase III

Consideraciones Especiales

Adyuvantes

Estudios que demuestren la no inferioridad de la vacuna (en caso de vacunas elaboradas por nuevos productores y vacunas combinadas)

Interferencias con otras vacunas

2.2.2. Reportes de Estudios Clínicos

2.2.3. Estudios Fase IV- Plan de Farmacovigilancia (si aplica)

2.2.4. Referencias bibliográficas 2013-2018

Vacunas convencionales

En el caso de vacunas convencionales, y las obtenidas a partir de cepas o combinaciones de antígenos, de eficacia y seguridad demostrada, no es imprescindible la presentación de estudios clínicos de Fase I, II y III originales. La información referida a eficacia deberá ser documentada sobre la base de la Bibliografía Internacional disponible. La necesidad de estudios clínicos se requerirá para la demostración de no-inferioridad con las vacunas comercializados de eficacia y seguridad demostrada a la fecha.

Para el caso de vacunas convencionales que propongan nuevos esquemas de inmunización o nuevas indicaciones de las ya autorizadas deberá presentarse información clínica que respalde el uso solicitado.

HORACIO CARTES
2013-2018

PODER EJECUTIVO

HORACIO CARTES

2013-2018



PODER EJECUTIVO

HORACIO CARTES

2013-2018

PODER EJECUTIVO

HORACIO CARTES

2013-2018

3/24

Cuando las vacunas a registrar sean vacunas pre calificadas por la OMS, la documentación a presentar referida a la experiencia clínica será la misma que la presentada durante el proceso de precalificación.

3. Liberación de lote de vacunas

Una vez inscriptas obtenido el registro de especialidad medicinal, las vacunas serán liberadas lote a lote por la Autoridad Sanitaria.

La liberación de lote es el proceso de revisión de cada lote individual de un producto registrado, antes de aprobar su comercialización. Este proceso se debe llevar a cabo para todas las vacunas que se comercialicen en Paraguay a solicitud del titular del registro para su exportación.

La liberación involucra la revisión de los datos producción y de control de calidad del fabricante por parte de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria y puede o no incluirla realización de ensayos de laboratorio sobre el producto terminado. La realización de los ensayos dependerá de factores tales como: el tipo de producto, el fabricante, el historial de producción y control del producto, la evaluación de riesgos, el historial de comercialización del producto y la población a la que va dirigida el producto.

Debido a que algunas vacunas son moléculas complejas que pueden ser químicamente complejas de definir y en virtud de la variabilidad característica de los sistemas biológicos, cada proceso de producción debe ser considerado único y por estola liberación de lotes es indispensable en el control de vacunas. Durante el registro del producto, el solicitante deberá presentar para su aprobación por la autoridad sanitaria, el proyecto de Protocolo resumido de fabricación y control del lote. Una vez aprobado, dicho protocolo resumido será presentado por el fabricante ante la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria para solicitar la liberación de cada lote de vacuna.

6.1. Para obtenerla liberación de cada lote de vacuna importada, el importador deberá presentar la siguiente documentación:

Nombre comercial del producto

Principio activo

Nombre del producto en país de origen

Número de registro sanitario

Titular del certificado en origen

Nombre y Domicilio del/los fabricante/sindicando qué proceso lleva a cabo

Nombre y Domicilio del importador

Número de lote

2013-2018

Presentación

Fecha de elaboración

Fecha de vencimiento

Número de unidades a ingresar

Fecha de ingreso del producto a depósito

Dirección del Depósito habilitado en el que se encuentra el producto

Protocolo resumido de fabricación y control del lote

Evaluada y aprobada la documentación aportada, Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria procederá a emitir la liberación del lote.

PODER EJECUTIVO
HORACIO CARTES
2013-2018

PODER EJECUTIVO
HORACIO CARTES
2013-2018

6.2. En el caso de vacunas de producción nacional, una vez cumplido el Control de Calidad interno, el laboratorio productor deberá presentar ante Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria la siguiente documentación:

Nombre comercial del producto

Principio activo

Número de Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación y Control expedido por

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

PODER EJECUTIVO

Nombre y Domicilio del/los fabricante/sindicando qué proceso lleva a cabo

Número de lote

2013-2018

Tamaño de lote

Presentación

Fecha de elaboración

Fecha de vencimiento

Número de unidades que conforman el lote

Fecha de aprobación por Control de Calidad

Dirección del Depósito habilitado en el que se encuentra el producto

Nombre del producto en país de origen

Protocolo resumido de fabricación y control del lote

Evaluada técnicamente la documentación aportada, la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria procederá a emitir la liberación del lote

Glosario:

Vacunas convencionales: Vacunas que ya cuentan con requerimientos de la Organización Mundial de la Salud o monografías en Farmacopeas Internacionales o forman parte de las vacunas utilizadas en los programas de inmunización como parte de los esquemas recomendados internacionalmente. *Vacunas Noveles (Innovativas):* Vacunas para las que no se cuenta con antecedentes de seguridad y eficacia ya sea porque no se conoce una vacuna contra el microorganismo a prevenir o se refiere a una nueva combinación de antígenos, nueva forma farmacéutica, una nueva vía de administración o contiene nuevos adyuvantes o nuevos conservadores.

PODER EJECUTIVO

HORACIO CARTES

2013-2018

PODER EJECUTIVO

HORACIO CARTES

2013-2018

PODER EJECUTIVO

HORACIO CARTES

2013-2018

5/24

ANEXO II del Decreto N° 6611. - /2016.

Registro de medicamentos biológicos tipo hemoderivados

a) Principios

PARA EFECTOS DEL PRESENTE ANEXO

HORACIO CARTES

- Se entenderá por "Archivo Principal sobre Plasma" aquella documentación independiente y separada del expediente de autorización de comercialización que contenga toda la información pormenorizada pertinente sobre las características de todo el plasma humano empleado como material de partida o materia prima para la fabricación de subfracciones o fracciones, componentes del excipiente y principio(s) activo(s)

- Cada centro o establecimiento de fraccionamiento/tratamiento de plasma humano deberá preparar y mantener al día el conjunto de información pormenorizada pertinente a la que se hace referencia en el archivo principal sobre plasma.

- El solicitante de un registro o el titular de registro presentará el archivo principal sobre plasma a la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria. En caso de que el solicitante de registro o el titular de la misma no sean el titular del archivo principal sobre plasma, este archivo deberá ponerse a disposición del solicitante o del titular de registro para su presentación a la autoridad competente.

- En cualquier caso, el solicitante o titular del registro asumirá la responsabilidad del medicamento.

- Todos los expedientes de registro que contengan algún componente derivado de plasma humano deberán remitir al archivo principal sobre plasma correspondiente al plasma utilizado como material de partida o materia prima.

b) Contenido.

PODER EJECUTIVO

HORACIO CARTES

El archivo principal sobre plasma incluirá información sobre el plasma utilizado como material de partida o materia prima, en concreto:

(1) Origen del plasma.

(i) Información acerca de los centros o establecimientos en los que se recoja la sangre o plasma, incluidas la inspección y aprobación, y datos epidemiológicos sobre infecciones transmisibles por la sangre.

(ii) Centros o establecimientos de información en los que se realizan análisis de las donaciones y bancos de plasma, incluida la categoría de la inspección y aprobación.

(iii) Criterios de selección/exclusión de los donantes de sangre y plasma.

PODER EJECUTIVO
HORACIO CARTES
2013-2018

PODER EJECUTIVO
HORACIO CARTES
2013-2018 6/24

(iv) Sistema implantado que permite rastrear el itinerario de cada donación desde el establecimiento de recogida de sangre y plasma hasta los productos terminados y viceversa.

(2) Calidad y seguridad del plasma

- (i) Cumplimiento de requisitos de calidad según monografías de autoridades reguladoras de referencia, citadas en el Artículo 7.2.1. **PODER EJECUTIVO**
- (ii) Realización de análisis de las donaciones y bancos de sangre y plasma para detectar agentes infecciosos, incluida la información sobre los métodos de análisis y, en el caso de los bancos de plasma, datos de validación acerca de los métodos de análisis empleados.
- (iii) Características técnicas de las bolsas de recogida de sangre y plasma, incluidos los datos sobre las soluciones anticoagulantes empleadas.
- (iv) Condiciones de almacenamiento y transporte de plasma.
- (v) Procedimientos para el mantenimiento de inventarios o periodos de cuarentena.
- (vi) Caracterización de la mezcla de plasma original.
- (vii) Deberán presentar estudios que demuestre que cuenta con un doble proceso de inactivación viral.

(3) Sistema en funcionamiento entre el fabricante de medicamentos derivados de plasma o la entidad que se ocupa del fraccionamiento o tratamiento del plasma, por una parte, y los centros o establecimientos de recogida y ensayo de la sangre y plasma, por otra, que define las condiciones de su interacción y las especificaciones acordadas entre ellos.

Además, en el archivo principal sobre plasma se ofrecerá una lista de los medicamentos para los que es válido el archivo.

c) Evaluación y certificación

- En el caso de los medicamentos aún no autorizados, el solicitante del registro presentará un expediente completo a la autoridad competente, que deberá ir acompañado por un archivo principal sobre plasma. **PODER EJECUTIVO**
El solicitante deberá aportar la información pre-clínica y clínica propia disponible en la que desea apoyarse para demostrar la seguridad y la eficacia del medicamento objeto de evaluación, con respecto al biológico de referencia, o estar registrado y comercializado ante una Agencia Sanitaria Reguladora indicada en el artículo 4º de este Decreto.

- El archivo principal sobre plasma estará sujeto a una evaluación científica y técnica que realizara la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria. La evaluación positiva de un medicamento supondrá la expedición de un certificado de cumplimiento relativo al archivo principal sobre plasma, que irá acompañado del informe de evaluación.

- El archivo principal sobre plasma se actualizará y certificará de nuevo anualmente.

ANEXO III del Decreto N° 6611 - /2016.

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

Índice

1. Información del Producto.
2. Especificaciones de Seguridad.
3. Plan de Farmacovigilancia.
4. Evaluación de las necesidades de minimización de riesgos.
5. Plan de minimización de Riesgo.
6. Resumen del Plan de Gestión de Riesgo.
7. Profesional Responsable de Farmacovigilancia.
8. Presentación de documentos actualizados.

PODER EJECUTIVO

HORACIO CARTES

2013-2018

1. INFORMACIÓN DEL PRODUCTO.

Nombre Comercial.	
Ingrediente Farmacéutico Activo (IEA).	
Grupo farmacoterapéutico (código ATC).	
Forma Farmacéutica y Concentración(es).	
Indicación(es) – (aprobada o propuesta).	
Posología (aprobada o propuesta) para cada indicación y duración de la terapia.	
Breve descripción del producto. (clase-química, mecanismo de acción).	
Nombre del Titular del Registro Sanitario (TRS).	
Primer País de lanzamientos y fecha.	
Países en los que se comercializa actualmente (AV).	
Fecha de presentación del Plan de Gestión de Riesgos (PGR).	2013-2018
Versión N°:	



2. ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD.

2.1. Resumen de hallazgos preclínicos.

TOXICIDAD PODER EJECUTIVO HORACIO CARTES 2013-2018	Toxicidad a dosis repetidas.	
	Toxicidad reproductiva.	
	Toxicidad de desarrollo.	
	Nefrototoxicidad.	PODER EJECUTIVO
	Hepatotoxicidad.	HORACIO CARTES
	Carcinogenicidad.	2013-2018
	Genotoxicidad.	
Seguridad Farmacológica.	Sistema cardiovascular (incluyendo prolongación del intervalo QT).	
	Sistema nervioso.	
	Otros.	
Mecanismos de interacción con otros medicamentos.		
Otra información o datos relacionados con la toxicidad.		

2.2. Estudios clínicos.

2.2.1. Base de datos de seguridad.

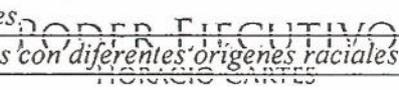
Exposición en ensayos clínicos.	Tamaño de población de estudio.	
	Criterios de inclusión y exclusión.	
	Poblaciones expuestas.	
Exposición post comercialización.	Datos de los pacientes expuestos.	

2.3. Poblaciones no estudiadas en fase pre autorización.

Niños.	PODER EJECUTIVO
Ancianos.	HORACIO CARTES
Embarazadas o mujeres lactando.	2013-2018



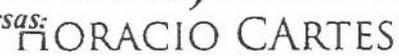
Pacientes con co-morbilidad relevante: desórdenes renal o hepático.	
Pacientes con enfermedades severas distintas a las estudiadas en los ensayos clínicos.	
Poblaciones que presenten polimorfismos genéticos relevantes.	
Pacientes con diferentes orígenes raciales o étnicos.	




2013-2018 2013-2018

Descripción de los riesgos identificados y potenciales importantes (c/u)	
Riesgo Identificado/potencial.	Especificar el riesgo.
Frecuencia y seriedad del riesgo.	
Frecuencia de los resultados.	% de resultados, por ej.: % de muerte, % hospitalizados, % de recuperado con/sin tratamiento, % no recuperado, % secuelas.
Antecedentes de evidencia / prevalencia en la población objetivo.	
Factores/grupos de riesgo.	Describir el uso, dosis, tiempo y datos de susceptibilidad o de otros factores que estén disponibles.
Mecanismos posibles.	
Posibilidad de ser evitado.	Proveer datos sobre la posibilidad de prevenir el efecto adverso.
Fuente de la evidencia.	Ensayos clínicos post autorización, estudios de seguridad, estudios farmacoepidemiológicos, informes periódicos de seguridad, otras notificaciones de seguridad.

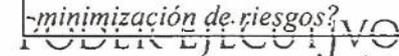
PODER EJECUTIVO

2.4. Reacciones Adversas: 

2013-2018

2.4.1. Información de Seguridad.

Tema de Seguridad (c/u).	
Descripción.	
Fuente de evidencia.	
¿Se proponen nuevos estudios para el plan de farmacovigilancia?	SI () NO ()
¿Se proponen nuevas acciones de minimización de riesgos?	SI () NO ()


 HORACIO CARTES
 2013-2018


 HORACIO CARTES
 2013-2018

10/24

2.5 Interacciones con medicamentos, fitoterápicos, alimentos (por cada interacción).

Sustancia con la que existe interacción.	
Efecto de la interacción.	VO PODER EJECUTIVO
Fuente de la evidencia:	HORACIO CARTES
Posible mecanismo.	2013-2018
Riesgo potencial.	
Discusión.	

2.6 Epidemiología de la(s) indicación(es)

Indicación / Población objetivo.	
Incidencia de la población objetivo.	
Prevalencia de la población objetivo.	
Mortalidad de la población objetivo.	
Perfil demográfico de la población objetivo (proveer distribución por edad y sexo).	

2.7 Para cada indicación de uso describir las co-morbilidades importantes en la población objetivo.

Indicación/Población objetivo	Nómbren la co-morbilidad en la población objetivo. Para cada co-morbilidad importante, presentar incidencia, prevalencia y mortalidad en la población objetivo y los principales medicamentos indicados en ese caso.
-------------------------------	---

2013-2018

2.8 Para cada riesgo identificado o potencial (por ej.: falla hepática) presentar la epidemiología de la condición en la población objetivo cuando no fue expuesta al medicamento.

Riesgo identificado o potencial.	
Incidencia de la condición.	
Prevalencia de la condición.	
Mortalidad de la condición.	

PODER EJECUTIVO
HORACIO CARTES
2013-2018

PODER EJECUTIVO
HORACIO CARTES
2013-2018 11/24

2.9 Efectos adversos de la clase farmacológica

<p>Identificar los riesgos que son comunes a la clase farmacológica, si un riesgo que es común a la clase farmacológica no se considera un problema de seguridad del medicamento, esto debe ser justificado.</p>	<p>PODER EJECUTIVO HORACIO CARTES 2013-2018</p>
--	---

2.10 Otros requerimientos

Sobre dosis potencial.	
Potencial de transmisión de agentes infecciosos.	
Potencial de uso ilegal.	
Potencial uso fuera de prospecto.	
Potencial uso fuera de prospecto en poblaciones pediátricas.	
Otros.	

3. PLAN DE FARMACOVIGILANCIA.

3.1. El plan de Farmacovigilancia abarca las acciones destinadas a identificar o caracterizar los problemas de seguridad (no debe incluir acciones destinadas a reducir o prevenir riesgos)

Farmacovigilancia de rutina

<p>Resumir el sistema de Farmacovigilancia de rutina (ej.: gestión de notificación espontánea, presentación de IPS, revisión de científica.</p>	<p>PODER EJECUTIVO HORACIO CARTES 2013-2018</p>
---	---

HORACIO CARTES

2013-2018

3.2. Resumen de los problemas de seguridad y de las acciones de Farmacovigilancia.

3.2.1. Para cada problema de seguridad presentar un resumen de las acciones de Farmacovigilancia de rutina y adicionales (ej.: Farmacovigilancia activa, estudios pos comercialización, centros centinela, estudios observacionales, otros.)

PODER EJECUTIVO
HORACIO CARTES
2013-2018

PODER EJECUTIVO
HORACIO CARTES
2013-2018

<i>Problemas de seguridad.</i>	<i>Acciones de Farmacovigilancia.</i>
<i>Riesgos identificados importantes.</i>	<i>Listado.</i>
<i>Riesgos potenciales importantes.</i>	<i>Listado.</i>
<i>Información faltante importante.</i>	<i>Listado.</i>

PODER EJECUTIVO

HORACIO CARTES

3.3. *Por cada riesgo identificado o potencial importante o información faltante, informar.*

PODER EJECUTIVO

HORACIO CARTES

<i>Problema de seguridad.</i>	
<i>Acción(es) propuesta(s).</i>	
<i>Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s).</i>	
<i>Justificación de la(s) acción(es) propuesta(s).</i>	
<i>Descripción de nuevas medidas que puedan adoptarse en base a los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión para iniciar dicha medida.</i>	
<i>Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y la presentación de informes a la autoridad regulatoria.</i>	

4. EVALUACIÓN DE LAS NECESIDADES DE LAS ACCIONES DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS.

4.1. *Se debe evaluar las acciones de minimización de riesgos para todos los riesgos listados y justificar si las acciones de minimización de riesgo de rutina (información contenida en rótulos y prospectos) son suficientes o si son necesarias acciones adicionales de minimización de riesgos (ej.: material educativo, programa de formación para médicos, farmacéuticos y pacientes, programa de acceso restringido al medicamento).*

<i>Problema de seguridad.</i>	<i>Las acciones de minimización de riesgo son suficientes?</i>	<i>Justificación</i>
<i>Riesgos identificados importantes.</i>		
<i>Listado de los riesgos.</i>	<i>SI/NO</i>	
<i>Riesgos potenciales importantes.</i>		
<i>Listado de los riesgos.</i>	<i>SI/NO</i>	
<i>Información faltante importante.</i>		
<i>Listado de los riesgos.</i>	<i>SI/NO</i>	

PODER EJECUTIVO

HORACIO CARTES

2013/07/13



PODER EJECUTIVO

HORACIO CARTES

2013/07/13

13/24

4.2. Errores de Medicación.

4.2.1. El TRS debe considerar la posibilidad de que se cometan errores en la medicación, según sus causas más comunes, esta evaluación debe realizarse desde la fase de desarrollo. El TRS debe contemplar los posibles errores de medicación, sus posibles causas y las acciones a tomar para evitar los mismos, deben considerar por ej.: el nombre comercial, arte de los rótulos, tamaño-forma y color de la especialidad farmacéutica, instrucciones de uso. Si después de la comercialización se evidencia que las reacciones adversas se producen como consecuencia de los errores de medicación debe tratarse el tema en la actualización del PGR.

5. PLAN DE MINIMIZACIÓN DE RIESGO.

5.1. Para cada riesgo identificado o potencial importante para el que se necesiten acciones de minimización de riesgos adicionales, presentar:

Problema de Seguridad.		
Actividades de minimización de riesgo de rutina (ej.: información de seguridad en prospecto, rotulo).	Breve descripción del texto que se incluirá en el prospecto sobre dicho riesgo	
Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: material educativo, programa de formación para médicos, farmacéuticos, pacientes).	Objetivo y justificación. Acciones propuestas. Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas. Periodo de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria	
Acción de minimización de riesgo adicional (ej.: programa de acceso restringido).	- Objetivo y justificación. - Acciones propuestas. Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas. Periodo de revisión e informe a la Autoridad Regulatoria	



6. RESUMEN DE ACTIVIDADES DEL PGR.

Problema de seguridad.	Actividades de Farmacovigilancia propuestas (rutina y adicionales).	Actividades de Minimización de Riesgos propuestas (rutina y adicionales).
<p>PODER EJECUTIVO HORACIO CARTES 2013-2018</p> <p>Problema de seguridad 1.</p>	<p>Ej.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Farmacovigilancia de rutina - Estudio de utilización del medicamento para investigar. 	<p>Ej.:</p> <p>PODER EJECUTIVO HORACIO CARTES 2013-2018</p> <p>El problema de seguridad 1 aparece en el ítem de contraindicaciones en el prospecto.</p> <ul style="list-style-type: none"> - El ítem precauciones dice. - Material educativo. - Programa de acceso restringido.
<p>Problema de seguridad 2.</p>		

7. PERSONA DE CONTACTO PARA ESTE PGR.

Nombre.	
Cargo/función que realiza en la empresa.	
Número de teléfono.	
Correo electrónico.	

8. PRESENTACIÓN DE DOCUMENTOS ACTUALIZADOS.

8.1. Especificar el plazo de tiempo en que se presentará la actualización con los resultados del PGR aplicado.

PODER EJECUTIVO

HORACIO CARTES

2013-2018



ANEXO IV del Decreto N° 6611 - /2016.

Modelo de Informe Periódico de Seguridad (IPS/PSUR - Periodic Safety Up date Report).

PODER EJECUTIVO se debe componer de:

HORACIO CARTES

2013-2018

PODER EJECUTIVO

HORACIO CARTES

2013-2018

- 1.1. **Portada**
 - 1.1.1. Numero de IPS/PSUR (correspondiente a un correlativo).
 - 1.1.2. Nombre comercial y genérico del producto.
 - 1.1.3. Forma farmacéutica y presentaciones del producto.
 - 1.1.4. Nombre y dirección del titular del registro.
 - 1.1.5. Periodo que cubre el IPS/PSUR.
 - 1.1.6. Fecha internacional de la primera comercialización (IBD).
 - 1.1.7. Fecha de elaboración (en que se concluye) del reporte (día/mes/año).
 - 1.1.8. Declaración de confidencialidad de la información incluida en el IPS/PSUR.
 - 1.1.9. Firma del responsable de Farmacovigilancia.
- 1.2. **Índice**
 - 1.2.1. Enuncia los contenidos del informe.
- 1.3. **Introducción.**
 - 1.3.1. El laboratorio o la compañía responsable deben dar una breve introducción del producto que incluya la monografía y forma(s) farmacéutica(s), periodo de reporte y fecha del mismo.
 - 1.3.2. La referencia no debe ser hecha sólo al producto incluido en el reporte, sino también a los productos no incluidos. Productos no incluidos son aquellos que sean reportados en informes por separado, por ejemplo un producto combinado.
 - 1.3.3. Si se sabe que un IPS/PSUR del mismo producto será enviado por otra compañía y alguno de esos datos es incluido en este informe, la posibilidad de la duplicación de datos debe ser notificada explícitamente.

2013-2018

1.4. **Estado de la autorización en el mercado.**

Esta sección del reporte provee información acumulada. La información de todos los productos que sean comercializados por el laboratorio, deberá presentarse en una tabla que incluya los siguientes puntos:

- 1.4.1. Fecha de registro y renovaciones. (Día/Mes/Año).
- 1.4.2. Cualquier información relacionada con la autorización, por ejemplo: límites de indicaciones, si estos son relevantes para seguridad.
- 1.4.3. Indicaciones de tratamiento y poblaciones especiales cubiertas por la compañía o laboratorio, cuando sea relevante.

PODER EJECUTIVO

HORACIO CARTES

2013-2018

PODER EJECUTIVO

HORACIO CARTES

2013-2018

16/24

1.4.4. Negativa de aprobación, incluyendo la explicación brindada por las autoridades regulatorias.

1.4.5. Abandono por parte de la compañía de una aplicación de la licencia si es relacionada a seguridad o eficacia.

1.4.6. Fecha de lanzamiento (si se conoce).

1.4.7. Nombre comercial del producto que origina el IPS/PSUR.

1.4.8. **Clasificación de las indicaciones de uso, tipo de población (niño, adulto) y posología, pueden ser las mismas en muchos países donde el medicamento está autorizado.**

1.4.9. Si hay diferencias importantes que reflejen diferentes tipos de poblaciones de pacientes expuestos, esa información debe ser agregada. Esto es especialmente importante cuando existen diferencias significativas en los nuevos reportes de información de seguridad relacionados con esas las poblaciones expuestas.

1.4.10. Si es conveniente y útil, las tablas de información del producto deben separarse, para los diferentes usos del producto o forma farmacéutica.

1.4.11. La inclusión de países deberá ser enlistada en orden cronológico con base en las autorizaciones; en caso de múltiples autorizaciones en el mismo país (ej. Nueva posología), la fecha internacional de nacimiento de la sustancia activa y de todos los reportes debe ser la fecha inicial (o Fecha de autorización) con la cual se registró por primera vez en el país.

1.5. **Actualización de las acciones tomadas por las Autoridades o el titular del registro por razones de seguridad.**

Esta sección debe incluir detalles de las acciones tomadas en relación con la seguridad del producto durante el periodo cubierto por el IPS/PSUR, por ejemplo:

1.5.1. Suspensión de la autorización de comercialización o retiro del mercado

1.5.2. Negación de la renovación del registro (especificando la causa).

1.5.3. Restricciones en la distribución.

1.5.4. Suspensión de estudios clínicos.

1.5.5. Modificación de las dosis.

1.5.6. Cambios en las indicaciones y población recomendada.

1.5.7. Cambios en la formulación.

1.5.8. Las razones relacionadas con la toma de estas decisiones deberán ser descritas y documentadas anexando los documentos que las amparen (cuando sea apropiado), así como también anexar las comunicaciones que hubieran sido emitidas a la comunidad médica como resultado de dichas acciones.

1.6. Cambios a la información de referencia del producto.

- 1.6.1. Deberá usarse la última versión (efectiva al inicio del periodo del IPS/PSUR) de la información de seguridad del producto / monografía que haya sido elaborada por la compañía (Company Core Data Sheet CCDS) con su sección de seguridad (Company Core Safety Information CCSI) correspondiente. **PODER EJECUTIVO**
HORACIO CARTES
2013-2018
- Los cambios realizados en la información de seguridad de referencia (nuevas contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas o interacciones) realizados durante el periodo del reporte deben ser claramente descritos. El documento modificado debe ser usado como referencia para la elaboración del siguiente reporte.

1.7. Pacientes expuestos.

- 1.7.1. De ser posible, se deberá proporcionar una estimación (cálculo) de la exposición de pacientes en el periodo que cubre el reporte. Dado que es difícil obtener una estimación exacta, se deberá proporcionar el cálculo de la estimación, así como el método empleado para tal efecto.
- 1.7.2. Si lo anterior no es posible, se deberá proporcionar una explicación (justificación) es decir, si no es posible estimar el número de pacientes expuestos, otras medidas de exposición como "días paciente", número de prescripciones, número de dosis (en unidades), se considerarán apropiadas, el método utilizado deberá ser explicado.
- 1.7.3. Si ésta u otras medidas más precisas no están disponibles, entonces deberá proporcionarse la cantidad del producto total vendido (en tonelaje). Puede utilizarse el concepto "dosis diaria definida" para estimar la exposición de pacientes. De ser posible y si es relevante, se deberá incluir información como sexo y edad (especialmente en pacientes pediátricos vs. adultos).
- 1.7.4. Cuando exista un patrón de reportes que indique un problema potencial, se deberán proporcionar datos detallados del país (como por ejemplo: dosis diaria recomendada localmente); u otra segmentación (como por ejemplo: indicación, forma farmacéutica).
- 1.7.5. Cuando el IPS/PSUR, incluya la información relacionada con eventos adversos de estudios clínicos, deberán proporcionarse los denominadores relevantes correspondientes (de acuerdo con cada estudio). Para estudios que aún no hayan concluido (en proceso/en desarrollo) o en fase ciego, se podrá hacer una estimación de la exposición del paciente.

1.8. Presentación de casos individuales.

1.8.1. Consideraciones Generales

Todos los casos recibidos, aún aquéllos sin confirmación médica deben ser incluidos en el reporte.

PODER EJECUTIVO
HORACIO CARTES
2013-2018

PODER EJECUTIVO
HORACIO CARTES
2013-2018 18/24

Con respecto a la literatura, el titular del registro debe monitorear periódicamente y de manera estandarizada la información científica de seguridad de sus productos. Los casos publicados serán considerados como reportes espontáneos, aun cuando deriven de estudios clínicos; la cita bibliográfica debe presentarse en el reporte.

1.8.2. Listado de Casos

PODER EJECUTIVO Los siguientes casos serán enlistados: PODER EJECUTIVO

HORACIO I. CARTES 2013-2018 Reportes espontáneos, deberán listarse a todas las reacciones adversas: serias y no serias descritas previamente en la información del producto.

1.8.2.2. Todas las reacciones serias (atribuibles al medicamento, ya sea por el investigador o por el patrocinador) disponibles de los estudios clínicos o de programas de uso compasivo.

1.8.2.3. Todas las reacciones serias o no serias no descritas, y las de la literatura (que se tengan documentadas).

1.8.2.4. Todas las reacciones serias recibidas de las autoridades regulatorias (este punto está siendo analizado por la Secretaría de Salud, con el fin de que las notificaciones de eventos adversos que hayan sido recibidas por ellos de manera directa sin involucrar al laboratorio en el proceso de reporte, sean incluidas en el IPS/PSUR correspondiente).

Debe evitarse la duplicación de reportes de la literatura contra los reportados directamente a las autoridades regulatorias, de los cuales el titular del registro tenga conocimiento. Es decir, evitar enviar dos veces el reporte si éste ya ha sido notificado previamente a las autoridades (en caso de que el laboratorio tenga conocimiento de que dicha reacción que ha sido publicada ha sido también notificada a las autoridades regulatorias del país).

1.8.3. Tabulación resumida

Contenido:

1.8.3.1. Portaparatos y sistemas.

1.8.3.2. Grupo de edad.

1.8.3.3. Sexo.

1.8.3.4. Serios y no serios.

1.8.3.5. Esperados o no esperados.

1.8.3.6. Fuente del reporte.

1.8.3.7. Forma farmacéutica.

1.9. Estudios clínicos.

Deberán ser discutidos todos los estudios (no clínicos, clínicos, epidemiológicos) con información de seguridad de impacto potencial para el producto, estudios específicamente planeados o en progreso y estudios publicados que contengan asuntos de seguridad.

PODER EJECUTIVO
HORACIO CARTES
2013-2018

PODER EJECUTIVO
HORACIO CARTES 19/24
2013-2018

1.9.1. Análisis recientes de los estudios patrocinados por la compañía

Los análisis más recientes de los estudios patrocinados por la compañía, así como todos los estudios relevantes que contengan información de seguridad importante obtenida durante el periodo que cubre el IPS/PSUR deberán ser descritos, incluyendo los datos epidemiológicos, toxicológicos o de investigación del laboratorio productor.

El diseño del estudio y sus resultados deberán presentarse de forma clara y concisa, siguiendo los estándares para el análisis y descripción de datos que aplican en los reportes de estudios clínicos y no clínicos.

1.9.2. Estudios planeados enfocados en la seguridad: nuevos, iniciados o en continuación durante el periodo de reporte

Deberán describirse los nuevos estudios planeados o conducidos específicamente para examinar la seguridad (actual o hipotética).

Ejemplo: objetivo, fecha de inicio, fecha proyectada para término, número de sujetos, resumen del protocolo, etc. Siempre que sea posible, se presentará un análisis en el intervalo del estudio y subsecuentemente cuando este sea completado, se presentará el análisis con los resultados finales en el informe periódico de seguridad, tal y como se describe en el punto 7.1.

1.9.3. Publicación de estudios de seguridad

Los reportes científicos de literatura médica, incluyendo publicaciones relevantes, resúmenes de reuniones, hallazgos de seguridad importantes (positivos o negativos), deben ser incluidos en el reporte, así como las referencias de su publicación.

1.10. Otra información.

1.10.1. Información relacionada a eficacia

Los reportes de falta de eficacia relevantes, que pueden representar una amenaza significativa para la población, en relación con los productos utilizados en enfermedades graves o que amenacen la vida deben describirse o explicarse.

1.10.2. Información de seguimiento relevante

Aunque la base de datos se haya cerrado para su evaluación, si existen datos significativos o nuevos de algún caso (por ejemplo reportes de seguimiento de un evento adverso previamente notificado) esta información debe tomarse en cuenta en la evaluación general de seguridad (ver numeral 1.9).

1.11. Evaluación General de Seguridad

Constituye un análisis conciso de los datos presentados, incluyendo cualquier información nueva relevante, seguido de la evaluación hecha por el titular del registro en relación con los datos recolectados durante el período que cubre el IPS/PSUR y desde la perspectiva de la experiencia acumulada; debe hacer énfasis en cualquier información nueva referente a:

- 1.11.1. Cambios en las características de las reacciones enlistadas (ej. severidad, desenlace, población).
- 1.11.2. Reacciones serias no enlistadas, considerando la perspectiva de los reportes acumulados.
- 1.11.3. Reacciones no serias no enlistadas.
- 1.11.4. El incremento en la frecuencia de reporte de reacciones enlistadas, incluyendo comentarios sobre la posibilidad de que los datos reflejen un cambio significativo en la ocurrencia de reacciones adversas.
- 1.11.5. Explicar claramente cualquier situación nueva de seguridad con respecto a:
 - 1.11.5.1. Interacciones medicamentosas.
 - 1.11.5.2. Experiencia con sobredosis, deliberada o accidental, y su manejo.
 - 1.11.5.3. Abuso o mal uso.
 - 1.11.5.4. Experiencia, positiva o negativa, del uso durante el embarazo o lactancia.
 - 1.11.5.5. Experiencia en grupos especiales de pacientes (niños, ancianos, falla orgánica).
 - 1.11.5.6. Efectos de tratamientos a largo plazo.

1.12. Conclusión

La conclusión debe presentar:

- 1.12.1. Cuáles datos de seguridad han cambiado con respecto a la experiencia acumulada y la información de seguridad de referencia (Company Core Sheet Information CCSI).
- 1.12.2. Especificar y justificar cualquier acción recomendada o iniciada.

1.13. Apéndices

Cálculo de pacientes expuestos.

Datos necesarios.

Número de unidades vendidas. Fuente recomendada PMM distribuido por IMS

Presentación del producto en mg, g, ml, etc.

Dosis diaria estimada en mg, g, ml, etc.

Fórmula:

Pacientes Expuestos = $\frac{\text{No. de unidades vendidas} \times \text{presentación del producto}}{\text{Dosis diaria estimada}}$

Fórmula Ejemplo:

PODER EJECUTIVO

HORACIO CARTES No. De unidades vendidas = 15, 484,866

2013. Presentación producto A = Tabletas de 0.4 mg.

Dosis diaria estimada = 8 mg

PODER EJECUTIVO

HORACIO CARTES

2013-2018

Pacientes Expuestos = $\frac{15, 484,866 \times (0.4 \text{ mg})}{8 \text{ mg}} = 774,243.3$

No. de pacientes expuestos = 774,243 (expresar en números redondos).



PODER EJECUTIVO

HORACIO CARTES

2013-2018

PODER EJECUTIVO

HORACIO CARTES

2013-2018

PODER EJECUTIVO

HORACIO CARTES

2013-2018

22/24

ANEXO V del Decreto N° 6611. - /2016.

**CRONOGRAMA PARA ADECUACIÓN AL DECRETO DE MEDICAMENTOS
BIOLÓGICOS CON REGISTROS SANITARIOS VIGENTES**

PODER EJECUTIVO HORACIO CARTES	Vencimiento de Registro Sanitario		Vencimiento de presentación de solicitud	
<i>Medicamentos con vencimiento de Registro Sanitario</i>	<i>Hasta Diciembre</i>	<i>2016</i>	<i>2013-2018 Hasta Junio</i>	<i>2017</i>
<i>Medicamentos con vencimiento de Registro Sanitario</i>	<i>De Enero a Junio</i>	<i>2017</i>	<i>Hasta Diciembre</i>	<i>2017</i>
<i>Medicamentos con vencimiento de Registro Sanitario</i>	<i>De Julio 2017 en adelante</i>	<i>2017</i>	<i>Hasta Junio</i>	<i>2018</i>



PODER EJECUTIVO
HORACIO CARTES
2013-2018

ANEXO VI del Decreto N° 6611 - /2016.

REQUISITOS GENERALES PARA EL USO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN ENFERMEDADES DENOMINADAS HUÉRFANAS.

En caso en que pacientes diagnosticados con las denominadas «Enfermedades Huérfanas» (las que son de baja prevalencia y para las cuales no existe tratamiento o los tratamientos existentes no son eficaces) requieran del uso de medicamentos biológicos que no cuenten con Registro Sanitario en el país; estos últimos se podrán autorizar presentando los siguientes recaudos:

- ✓ Solicitud de importación, firmado por el médico tratante consignando el nombre y apellido del paciente; y en caso de incapacidad de este, el nombre del responsable, y deberá especificar la enfermedad huérfana y la cantidad de medicamentos que será importado con el periodo de tiempo en que estos serán utilizados en el paciente.
- ✓ Receta Original y su fotocopia, consignando el nombre y apellido del paciente, nombre del medicamento y los principios activos, cantidad total del medicamento que será utilizado en el paciente para un tratamiento que no podrá superar los sesenta (60) días.
- ✓ Consentimiento informado firmado por el paciente y el médico tratante,
- ✓ Diagnostico Medico y resumen de historia clínica.
- ✓ Todos los documentos mencionados anteriormente deberán ser firmados por el médico tratante, con su correspondiente sello con el Número de Registro Profesional, los que tendrán carácter de Declaración jurada, siendo el médico tratante exclusivo responsable del uso del medicamento biológico en los pacientes.
- ✓ Fotocopia del documento de identidad del paciente
- ✓ Fotocopia del documento de identidad y registro profesional vigente del médico tratante.
- ✓ Fotocopia del prospecto o fórmula cuali-cuantitativa de los principios activos del producto a importar o documentación científica confiable que avale el uso de la especialidad medicinal.
- ✓ Fotocopia de Remito o factura de origen, donde conste el lote y vencimiento del medicamento biológico una vez ingresado.

