MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES. REQUISITOS DE REGISTRO

NORMA TÉCNICA N°. NTON 19 013-20, aprobado el 30 de septiembre de 2020

Publicada en La Gaceta, Diario Oficial N°. 210 del 12 de noviembre de 2020

CERTIFICACIÓN

La infrascrita Secretaria Ejecutiva de la Comisión Nacional de Normalización Técnica y Calidad, CERTIFICA que en el Libro de Actas que lleva dicha Comisión, en los folios que van de la ciento setenta y ocho a la ciento ochenta y tres se encuentra el **Acta No. 001-2020 "Primera Sesión Ordinaria de la Comisión Nacional de Normalización Técnica y Calidad (CNNC)",** la que en sus partes conducentes, expone: *a las nueve de la mañana del día miércoles nueve de septiembre del dos mil veinte, reunidos de manera virtual por medio de la plataforma GoToMeeting, de conformidad a convocatoria realiza de manera previa, se contó con la participación de los miembros titulares y delegados de la Comisión Nacional de Normalización Técnica y Calidad (CNNC)* ***Noemí Solano Lacayo,*** *Secretaria Ejecutiva de la CNNC, en representación del Ministro del MIFIC;* ***Martha Ligia Rosales, Karla Vanessa Delgado Martínez,*** *representantes del Ministerio de Salud (MINSA);* ***Hazy García, Petrona Gago,*** *en representación del Ministerio del Ambiente y los Recursos Naturales (MARENA);* ***Ramón Noguera, Santiago Rodríguez, Nohemí Pineda, Osear Martínez, Erwin Rocha, Juan Muñoz, Jairo Flores, Kalia Bravo,*** *en representación del Instituto de Protección y Sanidad Agropecuaria (IPSA);* ***Carlos Aguirre López,*** *en representación del Instituto Nicaragüense de Acueductos y Alcantarillados (INAA);* ***José León Argüello, Martín García Raúdez,*** *en representación del Ministerio del Trabajo (MITRAB);* ***Manuel Duarte,*** *en representación del Instituto Nicaragüense de Energía (INE);* ***Celia Margarita Reyes Ochoa, Marcela del Carmen Fletes Fletes, Eduardo Martín Salguera Landero,*** *en representación del Instituto Nicaragüense de Telecomunicaciones y Correos (TELCOR);* ***José María Sánchez, Omar Aguilar Maradiaga, José Virgilio González Mairena, Grace Casco García,*** *en representación del Ministerio Agropecuario (MAG);* ***Jimmy Pérez Escoto,*** *en representación del Ministerio de Transporte e Infraestructura (MTI);* ***Héctor Antonio Coronado, Eddy José Rugama Moreno,*** *en representación de la Dirección General de Bomberos (DGB);* ***Zacarías Mondragón*** *representante del Sector Industrial; Así mismo, participan en esta sesión,* ***Denis Saavedra Vallejos, Sílfida Miranda González, Karla Brenes Sirias,*** *del Ministerio de Fomento, Industria y Comercio (MIFIC) La Secretaria Ejecutiva, en representación del Ministro, Presidente de la*

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

CNNC, da la bienvenida y procede a la lectura de los puntos de agenda. (...) II) ***Presentación y aprobación de Normas Técnicas Nicaragüenses*** *(...) A continuación, La Secretaria Ejecutiva presentó para aprobación las siguientes Normas Técnicas Obligatorias Nicaragüenses: (...)****3) NTON 19 013-20 Medicamentos de Uso Humano. Productos de Origen Biológico y Biosimilares. Requisitos de Registro;*** *(...) Los miembros de esta Comisión aprueban por unanimidad las Normas Técnicas Obligatorias Nicaragüenses, en el caso de los Reglamentos Técnico Centroamericanos se publicarán una vez COMIECO las apruebe. No habiendo otros asuntos que tratar se levanta la sesión y después de leída la presente acta, se aprueba, ratifica y firman el día nueve de septiembre del dos mil veinte, (f) Noemí Solano Lacayo, Secretaria Ejecutiva de la CNNC, en representación del Ministro del MIFIC, Presidente de la CNNC-* A solicitud **del Ministerio de Salud (MINSA),** en dos hojas de papel común tamaño carta, se extiende esta CERTIFICACIÓN, la cual es conforme con el documento original con el que fue cotejada, para su debida publicación en La Gaceta, Diario Oficial de la República, y la firmo, sello y rubrico en la ciudad de Managua a los treinta días del mes de septiembre del año dos mil veinte. ***(F) NOEMI SOLANO LACAYO,*** *Secretaría Ejecutiva Comisión Nacional de Normalización Técnica y Calidad.*

ICS 11.120.01

NTON 19 013-20

MEDICAMENTOS DE USO HUMANO.
PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES. REQUISITOS DE REGISTRO.

NORMA OBLIGATORIA NICARAGÜENSE

Contenido

1.
OBJETO.....
4
2. CAMPO DE
APLICACIÓN·.....·4
3. REFERENCIAS
NORMATIVAS.....4
4.
DEFINICIONES·….....6
5. DISPOSICIONES GENERALES
.....13
6. REQUISITOS DE REGISTRO Y RENOVACIÓN SANITARIA DE PRODUCTOS

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

BIOLOGICOS Y BIOSIMILARES.....
15
7. REQUISITOS PARA MODIFICACIONES POST- REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS BIOSIMILARES DE USO HUMANO. .....
17
8. CAUSAS DE CANCELACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS/BIOSIMILARES DE USO HUMANO….....
17
10. SANCIONES .....
18
11. OBSERVANCIA .....
18
12. ENTRADA EN VIGENCIA.....
18
13. ANEXOS·.....
18

INFORME

El Comité Técnico a cargo de la revisión de la Norma Técnica Obligatoria Nicaragüense denominada: **NTON 19 013-20 Medicamentos De Uso Humano. Productos de Origen Biológico y Biosimilares. Requisitos de Registro,** estuvo integrado por representantes de las siguientes Instituciones y Empresas:

Verónica Margarita López Moreno - Ministerio de Salud
Engels Mijail Antón García - Ministerio de Salud
Katerine Valeska Varela Martínez - Ministerio de Salud
Karen Delgado Rojas - MEGALABS
Sofía del Carmen Vargas Gallego - Registradora
Marta Isabel Ortiz Peinado - FARGLOSA
Ericka Quezada Oviedo - GENERIC PHARMA
Lilliam Clennel Gosden Gutiérrez - CALDERA SOLANO
José Adán Meléndez Rivera - American PHARMA
Adán José Chévez Sánchez - COFARCA
Marta Gertrudis Moreira Paredes - Lab. CEGUEL
Dalia Maritza Sánchez Corea - CALOX
Karla Brenes Sirias - MIFIC
Denis Saavedra Vallejos - MIFIC

Esta norma fue aprobada por el Comité Técnico de Normalización en la sesión de trabajo del día lunes 27 de abril del año 2020.

1. OBJETO

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

Establecer los requisitos para el Registro, Renovación y Modificaciones al registro sanitario de Productos Biológicos y Biosimilares de uso Humano, así como la liberación de lotes de Productos Biológicos según evaluación de riesgo.

2. CAMPO DE APLICACIÓN

Aplica a las personas naturales o jurídicas, dedicadas a la fabricación, importación, distribución y comercialización de Productos Biológicos y Biosimilares de uso Humano.

Quedan comprendidos en la presente disposición las especialidades medicinales de origen biológico de uso humano, fabricados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial, tales como:

• Hemoderivados

• Productos obtenidos por la vía del ADN recombinante

• Anticuerpos monoclonales

• Productos biológicos obtenidos a partir de fluidos biológicos o de tejidos de origen animal.

• Otros Productos biológicos.

Nota. Quedan excluidos de la presente disposición las vacunas reguladas por la NTON 19 011-19 Medicamentos de Uso Humano. Vacunas. Requisitos de Registro Sanitario; los productos para terapias avanzadas, las vacunas alergénicas individualizadas y la sangre completa, el plasma y las células sanguíneas de origen humano y sus componentes.

3. REFERENCIAS NORMATIVAS

Los siguientes documentos referenciados, en su versión vigente, son indispensables para la aplicación de esta norma, los cuales aplicaran en su versión vigente.

3.1 Resolución Ministerial 212-2016, MINSA Procedimiento para la verificación de la calidad de medicamentos de uso humano en la etapa de post comercialización.

3.2 Resolución Ministerial 213-2016 MINSA Adenda al Procedimiento para la verificación de la calidad de medicamentos de uso humano en la etapa de post comercialización.

3.3 Resolución No. 188-2006 (COMIECO XL) que aprueba el Reglamento Técnico Centroamericano. Productos Farmacéuticos. Validación de métodos analíticos para la evaluación de la calidad de los medicamentos (NTON 19 003 - 06/RTCA 11.03.39:06).

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

3.4 Resolución No. 214-2007 (COMIECO XLVII) que aprueba el Reglamento Técnico Centroamericano. Verificación de la Calidad de los Medicamentos para Uso Humano (NTON 19 006 - 06/RTCA 11.03.47:07).

3.5 Resolución No. 148-2005 (COMIECO XXXIII) que aprueba el Reglamento Técnico Centroamericano. Primera actualización Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso humano (NTON 19 002 - 10/ RTCA 11.01.04:10).

3.6 Resolución No. 340-2014 (COMIECO LXVII) que aprueba el Reglamento Técnico Centroamericano. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano. (NTON 19 001 - 05/RTCA 11.01.02:04).

3.7 Guía de Estudios de Estabilidad de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés) Guía Q5C. Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products.

3.8 Guía ICH S6 Biotechnological Products. Preclinical Safety Evaluation of Biotechnological-Derived Pharmaceuticals.

3.9 WHO Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives. WHO Technical Report Series No. 840, Annex 2 (Adopted by ECBS 1992). Series de Reportes Técnico No. 840 1994. Anexo 2.

3.10 Guía de Estudios de Estabilidad de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés) *Guía Q5C. Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products.*

3.11 Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic Products (SBPs), Annex 2, Technical Report Series No. 977, 2013.

3.12 Guidelines one valuation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs), Annex 2, Technical Report Series No. 1004, 2016.

3.13 Guía ICH S6 Biotechnological Products. Preclinical Safety Evaluation of Biotechnological-Derived Pharmaceuticals.

3.14 Guía ICH M3 (R2) Guidance on non clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals.

3.15 Buenas Prácticas Clínicas OMS Documento de las Américas.

3.16 Guías de Calidad de la ICH (Q1, Q2, Q3, Q4, Q5 Y Q6) y la Guía MIO ICH:

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

Bioanlytical Method Validation.

3.17 “Manual para el Procedimiento de Registro de Productos Biológicos y Biosimilares de Uso Humano”.

3.18 Directrices de la OMS para una Buena Práctica Clínica (BPC)

4. DEFINICIONES

Para los propósitos de esta Norma, aplican las siguientes definiciones y términos.

4.1. Acondicionamiento. Todas las operaciones, incluidas el llenado y el etiquetado, necesario para convertir un producto a granel en un producto terminado.

4.2. Autoridad Reguladora Nacional. Autoridad responsable de la regulación sanitaria en cada país o región. Para efectos de esta norma, corresponde a la Dirección de Farmacia adscrita a la Dirección General de Regulación Sanitaria dependencia del Ministerio de Salud (MINSA), en el ámbito de sus competencias.

4.3. Autoridad Reguladora de Referencia Regional. Es la Autoridad Reguladora Nacional competente y eficiente en el desempeño de las funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/OMS, para garantizar la calidad, inocuidad y eficacia de los Medicamentos y Productos Biológicos.

4.4. Autoridad Reguladora Estricta. Son aquellas definidas en el proceso de Precalificación de Productos Farmacéuticos de la OMS.

[FUENTE: NTON 19 08 11/ RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Requisitos de registro sanitario MOD]

4.5. Banco de Células Maestro (BCM). Suspensión homogénea de células preparada a partir del clon seleccionado o sustrato celular, dispensada en partes alícuotas en recipientes individuales y almacenados bajo condiciones definidas.

4.6. Banco de Células de Trabajo (BCT). Suspensión homogénea de células derivada del Banco de Células Maestro, dispensada en partes alícuotas en recipientes individuales y almacenados bajo condiciones definidas.

4.7. Bioterapéutico. Es un producto biológico con indicación de tratamiento de enfermedades humanas.

4.8. Bioterapéuticos derivados de ADNr (Biotecnológicos). Bioterapéuticos preparados por tecnología de ADN recombinante, es decir, todos los productos de proteínas biológicamente activos que se usan en el tratamiento de enfermedades humanas y que se preparan por tecnología de ADNr.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

[FUENTE: Technical Reports Series Nº 987, 2014]

4.9. Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). Conjunto de procedimientos y normas destinadas a garantizar que los medicamentos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los medicamentos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.

[FUENTE: NTON 19 011- 19]

4.10. Buena Práctica Clínica (BPC). Un estándar internacional de calidad ética y científica para diseñar, realizar, registrar y notificar ensayos que involucren la participación de sujetos humanos. El cumplimiento de esta norma garantiza al público que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de prueba están protegidos, de conformidad con los principios que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y que los datos de los ensayos clínicos son creíbles.

[FUENTE: Technical Reports Series Nº 987, 2014]

4.11. Cadena de Frio. Series de elementos y actos necesarios para garantizar la estabilidad y calidad del Producto Biológico desde su fabricación hasta la administración de estos a la población en el rango de temperatura establecido de acuerdo a su composición.

[FUENTE: NTON 19 011- 19]

4.12. Célula huésped. Célula genéticamente manipulada para obtener la cepa de producción.

4.13. Cepa de producción. Para producto biológicos recombinantes es la célula transformada con el gen de expresión a partir de la cual se construye el BCM. En el caso de productos no recombinantes, es la célula seleccionada para preparar el BCM, obtenida de la línea celular progenitora; mientras que, para productos derivados de hibridomas, es la línea celular del hibridoma resultante de la fusión de la línea celular progenitora del mieloma con otras células (células inmunes, células esplénicas).

4.14. Certificado de Libre Venta. Documento expedido por la Autoridad Reguladora del país o Región de origen o procedencia, en donde se certifica que el medicamento o Producto Bilógico que se refiere el Certificado tiene su registro vigente y está autorizado para la venta en ese país; en el caso de fabricación por tercero o filiales y que el producto no se comercialice en el país de origen, podrá ser expedido por la Autoridad Reguladora del país del titular.

4.15. Certificado de Producto Farmacéutico. Certificación propuesta por la OMS y

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

emitida por la Autoridad Reguladora del país o región de origen o procedencia como parte del sistema de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional, en el caso de fabricación por tercero o filiales y que el producto no se comercialice en el país de origen, podrá ser expedido por la Autoridad Reguladora del país del titular.

4.16. Contrato de Fabricación. Documento Legal celebrado entre el titular del producto y el Fabricante en el cual se establecen las condiciones, compromisos y demás circunstancias para la fabricación de uno o más productos.

4.17. Denominación Común Internacional (DCI). Nombre común recomendados por la OMS para los ingredientes activos de los medicamentos.

4.18. Documento Oficial. Es aquel emitido por la Autoridad competente del estado.

[FUENTE: NTON 19 08 11 / RTCA 11.03.59: 11 MOD].

4.19. Ejercicio de Comparabilidad. Comparación en igualdad de condiciones entre un producto Bioterapéutico y un producto Bioterapéutico innovador previamente autorizado, con el objetivo de establecer su similaridad en cuanto a calidad, seguridad y eficacia. Los productos deben compararse en el mismo estudio y utilizando los mismos procedimientos.

[FUENTE: Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS)-Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica].

4.20. Ensayo Clínico. Cualquier investigación que se realice en seres humanos con intención de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o cualquier otro efecto farmacodinámico de producto(s) en Investigación y/o identificar cualquier reacción adversa a producto(s) de investigación y/o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de producto(s) en investigación, con el objeto de comprobar su seguridad y/o eficacia.

[FUENTE: Buenas Prácticas Clínicas de la OMS]

4.21. Ensayos de estrés (en ingrediente farmacéutico activo). Estudios realizados para dilucidar la estabilidad intrínseca del ingrediente farmacéutico activo. Son parte de la estrategia de desarrollo y se llevan a cabo en condiciones más severas que las de los ensayos acelerados.

4.22. Ensayos de estrés (en producto terminado). Estudios realizados para evaluar el efecto de condiciones severas sobre el producto terminado. Incluyen estudios de foto estabilidad y ensayos específicos para ciertos tipos de formas farmacéuticas, (ej. soluciones acuosas refrigeradas).

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

4.23. Estudio de Estabilidad acelerado. Estudios diseñados para aumentar la tasa de degradación química o cambio físico de un principio activo o producto farmacéutico mediante el uso de Condiciones de almacenamiento exageradas como parte de los datos de Estudios formales de estabilidad. además de la estabilidad a largo plazo. Estos estudios, se pueden utilizar para evaluar los efectos químicos a largo plazo en procesos y condiciones no acelerados y para evaluar el efecto de excursiones a corto plazo fuera de las condiciones de almacenamiento de la etiqueta como las que pueden ocurrir durante el envío. Los resultados de Estudios acelerados no siempre predicen cambios físicos.

[FUENTE: NTON 19 002 - 10/ RTCA 11.01.04:10].

4.24. Estudio de Estabilidad a largo plazo. Estudios de estabilidad bajo las condiciones de almacenamiento recomendadas para el período de vida útil propuesta (o aprobada) para el etiquetado.

[FUENTE: NTON 19 002-10/ RTCA 11.01.04:10].

4.25. Etiquetado o Rotulado. Es toda inscripción o leyenda que identifica al medicamento, que se imprima, adhiera o grabe en el envase o empaque primario y/o envase secundario.

4.26. Envase o Empaque Primario. Recipiente dentro del cual se coloca el Producto Biológico en la forma farmacéutica terminada.

[FUENTE: NTON 19 001 – 05/ RTCA MOD]

4.27. Envase o Empaque Secundario. Recipiente dentro del cual se coloca el envase primario que contiene el Producto Biológico en su forma farmacéutica terminada para su distribución y comercialización.

[FUENTE: NTON 19 001 – 05/ RTCA 11.01.02:04 MOD]

4.28. Excipiente. Sustancia o mezcla de sustancias que, en las cantidades presentes en una forma farmacéutica, no tiene actividad farmacológica y cuya función es asegurarla estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración del (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) del producto.

4.29. Fabricación por Terceros. Fabricación Nacional o extranjera realizada dentro de los límites de una contratación previa entre el titular del producto y el fabricante, siendo el titular el responsable de este.

4.30. Farmacovigilancia. Ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

otro problema relacionado con ellos.

Identificación y valoración de los efectos del uso, agudo y crónico de los tratamientos farmacológicos en el conjunto de la población o en sub grupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos. Se ha sugerido que, en sentido estricto se debe distinguir monitorización de Farmacovigilancia.

Conjunto de métodos que tiene por objeto la identificación, la evaluación cuantitativa del riesgo y la valoración cualitativa clínica de los efectos del uso agudo o crónico de los medicamentos en el conjunto de la población o en sub grupos específicos de ella.

[FUENTE: Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas].

4.31. Forma farmacéutica. Forma o estado físico en la cual se presenta un producto para facilitar su fraccionamiento, dosificación, administración o empleo es la forma física que se le da a un producto, para facilitar la administración del producto al paciente.

[FUENTE: NTON 19 001 – 05/ RTCA 11.01.02:04 MOD]

4.32. Hemoderivados. Medicamentos producidos a escala industrial con mezclas de plasma humano, mediante métodos de procesamiento que incluyen el fraccionamiento y purificación de las diferentes fracciones proteicas que componen esta porción líquida de la sangre.

[FUENTE: Organización Mundial de la Salud]

4.33. Impureza. Cualquier componente presente en el ingrediente farmacéutico activo o producto terminado, que no es el compuesto de interés, ni excipiente. Se clasifican en relacionadas con el proceso y relacionadas con el producto.

4.34. Impurezas Relacionadas con el proceso. Aquellas que se derivan del proceso de producción específicamente del material de partida, del medio de siembra, del procesamiento primario y la purificación.

4.35. Impurezas relacionadas con el producto. Variantes moleculares del compuesto de interés cuyas propiedades difieren con respecto a actividad, eficacia y seguridad.

4.36. Inmunogenicidad. La capacidad de una sustancia para desencadenar una respuesta o reacción inmune (por ejemplo, desarrollo de anticuerpos específicos, respuesta de células T o reacción alérgica o anafiláctica).

[FUENTE: Technical Reports Series Nº 987, 2014]

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

4.37. Laboratorio Fabricante. Compañía que lleva a cabo operaciones tales como producción, envasado, análisis, re-envasado, etiquetado, y/o re-etiquetado de Productos Farmacéuticos o Productos Biológicos.

[FUENTE: NTON 19 08 11/ RTCA 11.03.59:11 MOD]

4.38. Línea celular progenitora. Células que serán manipuladas para generar la cepa de producción. En el caso de sistemas de expresión a partir de microorganismos, coincide con la célula hospedera. Para hibridomas, son las células a ser fusionadas.

4.39. Lote. Cantidad definida de materia prima, material de envase o producto terminado elaborado en un solo proceso o una serie de procesos, de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la fabricación, caracterizada por la homogeneidad que se busca en el producto. A veces es preciso dividir un lote en una serie de sub-lotes que más tarde se unen de nuevo para formar un lote final homogéneo.

4.40. Material de Partida Biológico. Toda sustancia de origen biológico, tales como microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, células o fluidos de origen humano o animal y los sustratos celulares recombinantes o no.

[FUENTE: NTON 19 011- 19]

4.41. MINSA. Ministerio de Salud.

4.42. Modificaciones Post-registro. Modificaciones del registro sanitario de un Producto Biológico y Biosimilar Posterior al otorgamiento de su registro.

4.43. Nombre comercial o marca comercial. Nombre que distingue un determinado producto, de propiedad o de uso exclusivo de un laboratorio de producción y protegido por la ley, por un período determinado de tiempo.

4.44. País de origen. País donde se fabrica el producto biológico o biosimilar. En el caso que en la fabricación intervenga más de un laboratorio fabricante, el país de origen es aquel en que se realiza la fabricación de al menos el producto a granel.

4.45. País del titular (propietario). País donde está domiciliado el titular del producto.

[FUENTE: NTON 19 08 11/RTCA 11.03.59:11 MOD]

4.46. Período de validez o vida útil. Período de tiempo durante el cual un producto, si se almacena correctamente, cumple con las especificaciones establecidas y que se determina mediante el correspondiente estudio de estabilidad. El período de validez es usado para establecer la fecha de vencimiento de cada lote.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

[FUENTE: NTON 19 002 - 10/ RTCA 11.01.04:10].

4.47. Período de validez comprobado. Lapso de tiempo determinado mediante estudios de estabilidad en condiciones controladas de almacenamiento, realizados con el producto envasado en su sistema envase-cierre para comercialización.

[FUENTE: NTON 19 002 - 10/ RTCA 11.01.04: 10].

4.48. Periodo de validez tentativo. Periodo de validez tentativo: periodo establecido con carácter provisional no mayor de dos (2) años, estimado por proyección de datos provenientes de estudios acelerados de estabilidad, efectuados con el producto envasado en el sistema envase-cierre utilizado para su comercialización. Este periodo de validez está sujeto a comprobación mediante estudios de estabilidad en condiciones controladas de almacenamiento. El periodo de validez tentativo es aplicable para productos farmacéuticos de nuevo desarrollo, para aquellos todavía no comercializados y los ya comercializados en el país para los cuales no existía el respaldo de estudios de estabilidad en condiciones controladas de almacenamiento.

[FUENTE: NTON 19 002 - 10/ RTCA 11.01.04:10].

4.49. Principio Activo. Dícese de una sustancia o mezcla de sustancias afines dotadas de un efecto farmacológico específico o que, sin poseer actividad, al ser administrados al organismo la adquieren, como es el caso de los pro fármacos. El término fármaco se utiliza como sinónimo.

Sinónimo: ingrediente activo. Véase entidad terapéutica y entidad terapéutica nueva.

[FUENTE: Ley Nº 292, Ley de Medicamentos y Farmacias].

4.50. Producto biológico. Medicamentos obtenidos a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos vivos, cuyos procedimientos de fabricación pueden incluir uno o más de los siguientes elementos: crecimiento de cepas de microorganismos en distintos tipos de sustratos, empleo de células eucariotas, extracción de sustancias de tejidos biológicos, incluidos los humanos, animales y vegetales, productos obtenidos por ADN recombinante o hibridomas, y la propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otras.

[FUENTE: Organización Mundial de la Salud OMS.].

4.51. Producto biosimilar. Producto bioterapéutico que es "similar" en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto bioterapéutico de referencia. Un biosimilar es un medicamento biológico muy similar a otro medicamento biológico ya aprobado (el "medicamento de referencia"). Los biosimilares están aprobados de acuerdo con los mismos estándares de calidad farmacéutica, seguridad y eficacia que se aplican a

todos los medicamentos biológicos.

[FUENTE: Agencia Europea de Medicamentos].

4.52. Producto bioterapéutico de referencia (PBR). Un producto Bioterapéutico de referencia es el producto que se usa como el comparador para estudios de comparabilidad cabeza a cabeza con el producto bioterapéutico similar para mostrar similitud en términos de calidad, seguridad y eficacia. Solo un producto innovador registrado con la base de un expediente de registro completo puede servir como un PBR.

[FUENTE. Report Series No. 977, 2009]

4.53. Producto a granel. Producto que ha pasado por todas las fases de producción excepto el empaque primario. 4.54 Producto intermedio. Material parcialmente procesado que debe transitar por pasos posteriores del proceso de producción, para convertirse en el producto final de la etapa.

4.55. Producto terminado. El que está en su envase definitivo, rotulado y listo para ser distribuido y comercializado.

[FUENTE: NTON 19 005 06/ RTCA 11.03.42:07 MOD]

4.56. Profesional Responsable. Profesional Farmacéutico o Químico Farmacéutico responsable del registro sanitario ante la Autoridad Reguladora, autorizado por el titular del Producto Biológico/Biosimilar o su representante legal a través de un poder otorgado de acuerdo a la Legislación Nacional.

4.57. Prospecto. Información Técnico científica que se adjunta al producto terminado, el cual debe contener los datos necesarios para el uso seguro y eficaz del Producto Biológico/Biosimilar que lo contiene.

4.58. Modalidad de venta. Son las diferentes variantes por medio de las cuales pueden ser comercializados los productos farmacéuticos. Siendo éstas las siguientes:

a) Medicamento de venta bajo prescripción médica o medicamento de venta con receta médica;

b) medicamento de venta con receta médica retenida o especial cuando aplique;

c) medicamento de venta libre.

4.59. Registro Sanitario. Autorización oficial emitida por la Dirección de Farmacia mediante la cual se aprueba la comercialización de los medicamentos, tanto de fabricación nacional como de importación, una vez evaluada como satisfactoria su

calidad, seguridad y eficacia, así como las características de su fabricante.

4.60. Representante Legal. Persona natural o jurídica que reside en el país donde se trámite el Registro, a través de un poder otorgado de acuerdo a la legislación nacional para que responde ante la Autoridad Reguladora.

[FUENTE: NTON 19 08 11 / RTCA 11.03.59: 11 MOD]

4.61. Resumen de las Características del Producto (Monografía del Producto). Descripción científico-técnica del perfil de seguridad y eficacia de un medicamento o producto biológico.

[FUENTE: Agencia Europea de Medicamentos]

4.62. Sistema Envase - cierre. Conjunto de materiales de empaque que contienen y protegen la forma farmacéutica, incluye tanto el empaque primario como el secundario, si este último tiene la función de proporcionar protección adicional al producto.

[FUENTE: NTON 19 002-10/ RTCA 11.01.04:10).

4.63. Propietario del Registro Sanitario (Titular). Persona natural o jurídica a nombre de quien se otorga el Registro Sanitario de un producto biológico/biosimilar de uso humano.

[FUENTE: NTON 19 08 11/ RTCA 11.03.59: 11 MOD]

4.64. Vector. Fragmento de ADN que puede dirigir su propia replicación dentro de una célula huésped y al que pueden agregarse otras moléculas de ADN para acrecentarlo. Puede integrarse al genoma de la célula huésped y mantenerse en esta forma durante el crecimiento y multiplicación.

5. DISPOSICIONES GENERALES

5.1. La Autoridad Reguladora Nacional (ARN), es responsable de regular, controlar y otorgar el registro, renovación del registro sanitario, las modificaciones realizadas posteriores al registro y liberación de lote de productos biológico y biosimilares de uso humano, que se comercializan en el territorio nacional.

5.2. La ARN, evaluará la documentación presentada para la emisión del certificado de registro, renovación del registro sanitario, modificaciones posteriores y liberación de lote de los productos biológico y biosimilares de uso humano de acuerdo a lo establecido en los anexos a, b, c, d, e y f de la presente norma.

5.3. La ARN es responsable de realizar los ensayos de control analítico necesarios a cada lote de producto biológico y biosimilar de uso humano, requeridos para la

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

emisión de la respectiva autorización de comercialización de acuerdo a las Resoluciones Ministeriales 212-2016 y 213-2016; así como para la emisión del Certificado de liberación de lotes de Productos Biológicos según evaluación de riesgo.

5.4. La ARN verificará el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura o las prácticas adecuadas de fabricación, así como del control y seguimiento de la calidad de los productos biológicos y biosimilares de uso humano, que se fabriquen, importen, distribuyan y comercializan en el territorio nacional, de acuerdo a lo establecido en la Ley Nº 292, Ley de Medicamentos y Farmacias y su Reglamento, sus reformas y en los Reglamentos Técnicos Centroamericanos complementarios, en su versión vigente.

5.5. El Representante Legal del laboratorio fabricante nacional o propietario del producto biológico y biosimilar, asume la responsabilidad del producto con relación a todos Jos aspectos legales, técnicos y científicos documentados en la solicitud de registro, renovación del registro sanitario, modificaciones posteriores y liberación de lotes de productos biológicos según evaluación de riesgo y biosimilares de uso humano.

5.6. Los productos biológico y biosimilares de uso humano que se registraron como medicamentos farmacéuticos según los requisitos dispuestos antes de la entrada en vigencia de la presente NTON y al momento de solicitar su renovación podrán gestionarse al menos 3 meses o un día antes de su fecha de vencimiento de conformidad a lo dispuesto en la presente norma y en la Resolución Administrativa que abarca el Manual para el Procedimiento de Registro de Productos Biológico y Biosimilares de Uso Humano.

5.7. Todos los Ensayos Clínicos deben cumplir con los estándares internacionales de buenas prácticas clínicas. En caso de renovación, se deben adjuntar Jos estudios clínicos de fase IV. La ARN establecerá las normativas aplicables a ensayos clínicos.

5.8. La comercialización de los lotes de productos hemoderivados quedará condicionada a la aprobación de la liberación de lotes que haga la ARN.

5.9. La ARN podrá ampliar la liberación de lotes a otro tipo de productos biológicos de acuerdo con la evaluación de riesgo.

5.10. Para la importación, distribución, comercialización, prescripción y promoción, todo Producto Biológico de Uso Humano y Biosimilar requiere previamente su registro sanitario ante la Autoridad Reguladora.

5.11. El registro sanitario de los Productos Biológicos y Biosimilares de Uso Humano tendrá una vigencia de 5 años, reservándose la Autoridad Reguladora el derecho de suspender o cancelar el mismo cuando haya razones sanitarias de carácter científico-técnicos o legales debidamente justificadas.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

5.12. Todo certificado o documento oficial requerido debe estar vigente al momento de su presentación. Los documentos oficiales tendrán la validez que les otorga la Autoridad Reguladora del país donde se emite. En los casos en los que no se indique la vigencia, esa será de dos años para efecto de trámite de registro a partir de la fecha de emisión.

5.13. Todo documento oficial o legal debe presentarse en original o copia legalizada de conformidad a la legislación de cada Estado parte. El documento se deberá presentar en idioma español/castellano o acompañado de su respectiva traducción oficial.

5.14. No se permite correcciones en las certificaciones o en los documentos oficiales presentados, a menos que estén sustentados por la misma instancia que emitió el documento original.

5.15. Todo documento oficial o legal emitido en el extranjero debe legalizarse cumpliendo con la normativa nacional específica.

5.16. En aquellos casos en que aplique y para efectos del registro de un Producto biológico o biosimilar especifico, se permitirá que el solicitante haga referencia a documentos originales vigentes que consten en archivos de la Autoridad Reguladora. En este caso el solicitante debe hacer referencia de la gestión en la cual se entregó el documento en original presentando fotocopia simple del mismo.

5.17. En los casos de productos a registrar que no se comercialicen en el país de origen o procedencia la Autoridad Reguladora evaluará la justificación aportada.

6. REQUISITOS DE REGISTRO Y RENOVACIÓN SANITARIA DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y BIOSIMILARES.

1. REGISTRO

La presente Norma Técnica señala los requisitos generales de calidad, seguridad y eficacia que deben cumplir los Productos Biológicos y Biosimilares debiéndose presentar, de acuerdo al siguiente orden:

1. Módulo I Información Administrativa Legal (Anexo A):

En este módulo deberá de presentar toda la información y documentación administrativa -Legal que respalden la solicitud de Registro de producto Biológico y Biosimilar, la cual debe de corresponder con la información suministrada en los siguientes módulos.

2. Módulo 11 Resúmenes (Anexo B):

Para la información de los resúmenes se debe presentar: El resumen de los datos de

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

calidad (químicos, farmacéuticos y biológicos) y los datos pre-clínicos y clínicos presentados en los módulos III, IV y V del expediente de solicitud del registro del Producto Biológicos y Biosimilar.

Los expertos que realicen estos resúmenes deberán abordar de forma objetiva los puntos decisivos de la calidad del Producto Biológico y Biosimilar, los estudios pre-clínicos y clínicos realizados, notificar todos los datos pertinentes para la evaluación y hacer referencia a las tablas correspondientes incluidas en los módulos III, IV y V.

3. Módulo III Información de Calidad (química, farmacéutica y biológica)

Corresponde a los principios básicos y requerimientos del o los principios activos y producto terminado. Incluye los datos químicos, farmacéuticos y biológicos del desarrollo, proceso de fabricación, certificados analíticos caracterización y propiedades, control de calidad, especificaciones y estabilidad de cada uno de los principios activos y producto terminado, como se indica en el presente módulo.

4. Módulo IV Informes de Ensayos Pre-clínicos (Anexo D):

Deben remitir ensayos preclínicos (no clínicos) realizados con lotes representativos del producto propuesto para los estudios clínicos iniciales. De acuerdo con la guía ICH S6 Biotechnological Products. Preclinical Safety Evaluation of Biotechnological-Derived Pharmaceuticals y demás guías que apliquen para estos tipos de productos.

5. Módulo V Informes de Ensayos Clínicos (Anexo E):

Todos los Estudios Clínicos remitidos deben haber sido realizados según los principios descritos en las Directrices de la OMS para una Buena Práctica Clínica (BPC) para los ensayos con productos farmacéuticos vigentes y demás guías que apliquen para estos tipos de productos.

Los principales Estudios Clínicos deben utilizar la formulación definitiva del medicamento en evaluación. De lo contrario, se requerirán datos probatorios adicionales de comparabilidad.

2. RENOVACIONES DE REGISTRO.

Para el caso de las renovaciones de registro sanitario, no será requerida la información descrita en los anexos D y E de la presente norma (módulos 4 Informes de Ensayos Preclínicos y módulo 5 Informe de Ensayos Clínicos), a los laboratorios titulares que mantienen actualizada la información, conforme Plan de Manejo de Riesgo (incluyendo plan de Farmacovigilancia) aprobado.

7. REQUISITOS PARA MODIFICACIONES POST-REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS/BIOSIMILARES DE USO HUMANO.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

7.1. La ARN, establecerá los lineamientos para las modificaciones del registro de productos biológicos y biosimilares que requieran o no aprobación previa. (Ver anexo VI).

7.2. La ARN se reserva el derecho de solicitar cualquier documentación adicional que ésta considere necesario para la evaluación del cambio presentado.

7.3. Las modificaciones que se realicen posterior al registro sanitario de productos biológicos y biosimilares deben cumplir con los requisitos presentados en el Anexo F.

Nota. Los cambios tipos C corresponden únicamente a modificaciones propias del Principio Activo (Ver anexo F).

7.4. Otras modificaciones al registro sanitario

En caso de modificaciones post registro que no estén contempladas en los numerales anteriores, el solicitante deberá presentar la documentación técnica y/o legal que respalde dicho cambio junto a la solicitud correspondiente. La ARN realizará un análisis caso a caso.

8. CAUSAS DE CANCELACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS/BIOSIMILARES DE USO HUMANO.

La Dirección de Farmacia cancelará el registro sanitario de productos biológicos/biosimilares de uso humano y detendrá el proceso de comercialización de los mismos en todo el territorio nacional, en los siguientes casos:

1. Cuando el propietario del registro sanitario no procede con la solicitud de renovación del registro sanitario de producto biológico/biosimilar según lo establecido en el numeral 6 de esta norma. Cuando el producto biológico/ biosimilar ha sido modificado con relación a lo declarado en el expediente de registro sanitario sin haberse notificado a la Autoridad Reguladora.

2. Cuando se demuestre mediante estudio de post-comercialización u otros que el producto biológico no cumple con los requisitos establecidos en cuanto a su calidad, seguridad y/o efectividad.

3. Ante alertas nacionales e internacionales sobre el riesgo del producto biológico/biosimilar.

4. Cuando el propietario del registro sanitario del producto biológico/biosimilar lo solicite.

9. CAUSAS DE CANCELACIÓN DEL CERTIFICADO DE LIBERACIÓN DE LOTE DE

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

HEMODERIVADOS

1. La Dirección de Farmacia cancelará el certificado de liberación de lote de hemoderivados y detener el proceso de comercialización en todo el territorio nacional, en los siguientes casos:

1.1. Cuando se presentan inconvenientes, tales como reportes confirmados de reacciones adversas;

1.2 Medidas sanitarias tomadas como resultado de actividades de inspección, vigilancia y control;

1.3 Alerta sanitaria a nivel mundial que den lugar al retiro de un lote del mercado;

1.4 El laboratorio fabricante nacional o distribuidor e importador informa que ya no van a fabricar, importar el lote previamente liberado.

1.5 La Dirección de Farmacia anulará el certificado de liberación de lote emitido, mediante comunicación escrita dirigida al interesado, expresando que dicho certificado ha sido anulado y no puede comercializarlo o continuar comercializándolo.

10. SANCIONES

De acuerdo a lo establecido en la ley No. 292 ··Ley de medicamentos y farmacia·· publicada en La Gaceta, Diario Oficial, No. 103 del 4 de junio del año mil novecientos noventa y ocho; decretos No. 6-99, ··Reglamento de la ley 292 Ley de medicamentos y farmacia··, publicado en La Gaceta, Diario Oficial, números 24 y 25 del cuatro y cinco de febrero del año mil novecientos noventa y nueve; decreto No. 50-2000 reforma del decreto No. 6-99, publicado en La Gaceta, Diario Oficial, número 107 del siete de junio del año dos mil; decreto No. 23-2002 reforma del decreto No. 6-99, publicado en La Gaceta, Diario Oficial, No. 46 del siete de marzo del año dos mil dos.

11. OBSERVANCIA

La observancia de esta Norma Técnica Obligatoria Nicaragüense estará a cargo del Ministerio de Salud, MINSA.

12. ENTRADA EN VIGENCIA

La presente Norma Técnica Obligatoria Nicaragüense entrará en vigencia a partir de su publicación en La Gaceta, Diario Oficial

13. ANEXOS

ANEXO A

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

MODULO I Información Administrativa Legal (NORMATIVO)

A. Índice. La solicitud de Registro para Productos biológicos y biosimilares deberá presentar un índice de la información contenida en cada numeral.

B. Formato de solicitud.

1. Nombre Comercial del producto biológico o biosimilar: corresponde al nombre con que se comercializará el producto.

2. Denominación común internacional del producto biológico o biosimilar: según denominación aceptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

3. Concentración: se debe declarar la concentración de cada uno del (los) principio(s) activo(s), contenidos por dosis.

4. Forma Farmacéutica: indicar la forma farmacéutica del producto biológico

5. Datos del Profesional Responsable del Trámite de Registro, renovación, liberación de lotes (cuando aplique) y modificaciones post registro del producto biológico o biosimilar: Debe declarar su nombre completo, dirección, teléfono, fax, e-mail, número del código sanitario extendido por la Dirección Nacional de Registro de Profesionales y Técnicos de la Salud, adscrita a la Dirección General de Regulación Sanitaria del Ministerio de Salud.

6. Datos del Importador (es), distribuidor (es): se debe declarar la razón social, dirección, teléfono, fax, e-mail.

7. Datos del Representante Legal en el país: Se debe declarar el nombre completo, teléfono, fax, e-mail, dirección.

8. Propietario o titular del producto biológico o biosimilar a nivel internacional: se debe declarar el nombre completo del propietario o titular del producto biológico o biosimilar, datos de la institución (dirección, teléfono, fax y E-mail).

9. Fabricante(s): indicar el (los) Nombre(s), datos de la institución (dirección, teléfono, fax, E-mail del (los) laboratorio (s) involucrados en las diferentes etapas de producción (principio activo, granel, producto terminado, otros).

Para productos liofilizados debe declararse el nombre, dirección, teléfono, fax, E-mail del productor del diluente.

10. Presentación comercial del producto biológico o biosimilar: indicar si la presentación a comercializar es unidosis o multidosis y si será distribuida en empaque

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

unitario o de varias unidades en el mismo empaque y si contiene algún accesorio adicional, ejemplo dispositivo de transferencia.

11. Vía de administración: declarar la vía de administración indicada para el producto biológico o biosimilar.

12. Condiciones de almacenamiento o conservación: señalar la temperatura de conservación adecuada para el producto biológico o biosimilar, así como cualquier otro aspecto que se considere necesario, como, por ejemplo: protéjase de la luz, no congelar.

13. Fórmula cuali-cuantitativa por unidad de dosis: debe declarar cada uno de los principios activos del producto biológico o biosimilar incluyendo excipientes. En caso de productos liofilizados, deberá incluirse además la composición del diluyente.

C. DOCUMENTOS LEGALES DEL PRODUCTO BIOLÓGICO O BIOSIMILAR.

1. Poder del representante legal del producto: copia del acuse de recibo del poder, emitido por la Dirección de Farmacia, donde se autorice representar al fabricante del producto biológico o biosimilar en el país.

2. Poder del profesional responsable del trámite de registro, renovación, modificaciones post-registro y liberación de lotes (cuando aplique): copia del acuse de recibo del poder correspondiente emitido por la Dirección de Farmacia, donde está facultado para efectuar las actividades regulatorias respectivas, entre ellas el registro sanitario del producto biológico y biosimilar, así como la liberación de lote (cuando aplique).

3. Poder para importar, distribuir y comercializar: copia de acuse de recibo del poder emitido por la Dirección de Farmacia, donde el fabricante autoriza a las distribuidoras e importadoras a comercializar el producto biológico o biosimilar en el país.

4. Certificado de buenas prácticas de manufactura (BPM): información que avale el cumplimiento de las BPM de todos los laboratorios que participen en el proceso de producción del producto biológico o biosimilar. Por ejemplo, fabricantes de principio(s) activo(s), fabricantes del diluente, laboratorio acondicionador del producto terminado, encargado del etiquetado y envasado, o que participen en cualquier otra etapa del proceso. Es importante que este certificado indique para que procedimiento está autorizado el establecimiento.

5. Certificado de producto farmacéutico (CPF) o certificado de libre venta (CLV) según modelo OMS. Procede en el caso de productos biológico o biosimilar importados por ser el certificado que emite la Autoridad Regulatoria que otorga el Registro Sanitario. Este Certificado incluye información correspondiente al cumplimiento de las BPM del laboratorio fabricante.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

Algunos países aún emiten el Certificado de Libre Venta (CLV) en cuyo caso deberá enviar además el Certificado de BPM.

6. Contrato de fabricación por terceros (si aplica): documento legal celebrado entre el propietario del producto biológico o biosimilar y el fabricante en el cual se establecen las condiciones compromisos y demás circunstancias para la fabricación de uno o más productos.

7. Certificado de patentes de invención (si aplica): según ley No. 354 ley de patentes de invención, modelo de utilidad y diseños industriales, su reglamento y reformas; y resoluciones ministeriales Nos. 115-2006 y 119-2006 del 22 y 28 de marzo del 2006 respectivamente.

8. Certificado de Datos de Prueba según la Legislación del país si aplica). Según el art. 55 el decreto No. 88-2001, reglamento de la ley No. 354, ley de patentes de invención, modelo de utilidad y diseños industriales, reformados por el art. 1 del decreto No. 16-2006, protección de secretos empresariales o información no divulgada y datos de prueba, publicado en la gaceta, diario oficial No. 57 del 21 de marzo del 2006; y resoluciones ministeriales Nos. 115-2006 y 119-2006 del 22 y 28 de marzo del 2006 respectivamente.

D. El Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto está determinado de acuerdo a lo siguiente:

1. Resumen de las características del producto biológico/biosimilar (monografía), debe contener lo siguiente:

- Nombre comercial.

- Nombre del (los) ingrediente/s farmacéutico activo/s

- Forma/s Farmacéutica/s

- Vía/s de administración

- Clasificación farmacológica

- Código/s ATC

- Potencia, concentración o dosis por unidad posológica

- Fórmula completa por unidad de dosis, unidad de forma farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

- Origen del/los ingredientes farmacéuticos activos (origen y sustrato de producción)

- Descripción breve, precisa y concisa de fuente de obtención del/de los ingredientes farmacéuticos activos

- Presentación(es) que incluya(n) el envase primario y secundario.

- Periodo de vida útil y condiciones de conservación propuesta para el producto biológico o biosimilar sin reconstituir y reconstituido (cuando corresponda) por ejemplo: rango de temperatura, influencia de la humedad y sensibilidad a la luz.

- Modalidad de venta.

- Restricciones de uso.

- Acción terapéutica.

- Propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas.

- Indicaciones.

- Contraindicaciones.

- Advertencias y Precauciones.

- Uso en embarazo y lactancia.

- Interacciones e incompatibilidades.

- Efectos adversos.

- Intoxicación (síntomas, tratamiento de urgencia y antídotos).

- Modo de preparación.

- Posología.

-Conservación del producto/Condiciones de almacenamiento.

- Nombre del fabricante del producto terminado/ país.

- Nombre del acondicionador (es)/ país.

- Número de versión/ Fecha de revisión.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

NOTA. En caso de Biosimilares, deberá incluir una frase para indicar que el producto es Biosimilar.

Etiquetado, Prospecto y la Información para profesionales de salud: Deberá incluirse el texto propuesto para el acondicionamiento del envase primario, envase secundario o embalaje exterior, así como el prospecto:

1. Etiqueta del envase primario: Remitir proyecto de etiqueta para el envase primario del producto biológico y biosimilar, el cual debe tener como mínimo la siguiente información:

- Nombre comercial.

- Forma farmacéutica.

- Contenido/ volumen.

- Volumen/ Dosis.

- Vía de administración.

- Temperatura de almacenamiento (si el tamaño del envase lo permite).

- Número de lote.

- Fecha de vencimiento.

- Nombre del titular o logotipo/país.

3. Etiqueta del envase secundario: debe tener como mínimo la siguiente información:

- Nombre Comercial.

- Denominación Común Internacional (DCI).

- Forma farmacéutica.

- Concentración, potencia.

- Contenido/ volumen.

- Volumen/ Dosis.

- Número de dosis por vial (para presentación multidosis).

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

- Composición.

- Declaración de excipientes.

- Conservación del producto.

- Vía de administración.

- Origen y sustrato de producción.

- Instrucciones de preparación (cuando no contenga prospecto).

- Modo de empleo (cuando no contenga prospecto).

- Advertencias (cuando no contenga prospecto).

- Leyenda de uso pediátrico exclusivo (si aplica).

- Número de lote.

- Fecha de vencimiento.

- Nombre del Fabricante del producto terminado y dirección/País.

- Nombre del Acondicionador y dirección/País.

- Nombre del Titular y dirección/ País.

- Número de registro.

4. Prospecto. Incluir el texto propuesto para el prospecto, el cual debe contener como mínimo la información indicada a continuación.

- Denominación Común Internacional (DCI).

- Forma farmacéutica.

- Concentración, potencia.

- Contenido/ volumen.

- Volumen/dosis.

- Número de dosis por vial (para presentación multidosis).

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

- Composición.

- Declaración de excipientes.

- Vía de administración.

- Indicaciones.

- Modo de empleo.

- Precauciones.

- Advertencias.

- Efectos adversos.

- Contraindicaciones.

- Uso durante el embarazo y lactancia.

- Conservación del producto / condiciones de almacenamiento.

- Nombre del Fabricante de producto terminado y dirección/País.

- Nombre del Acondicionador y dirección/País.

- Nombre del Titular y dirección/ País.

-Número de versión.

E. Empaque final de comercialización: Deberá presentar muestras del empaque primario (sistema envase-cierre) y secundario del producto, incluyendo prospecto y accesorio. Esto con la finalidad con una representación del producto, incluyendo los accesorios en el caso que proceda y verificar su correspondencia con lo descrito en las características del producto en la evaluación. Se aceptará muestra de origen siempre y cuando tenga la misma presentación final que se comercializará en Nicaragua.

F. Información para profesionales de salud: información para prescribir en la modalidad amplia. Remitir la información propuesta del producto biológico o biosimilar, a ser distribuida a los profesionales de salud, si el titular lo requiere.

G. Muestras del producto terminado: de acuerdo al siguiente cuadro

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

Volumen contenido	Cantidad de muestras requeridas	Muestras de Retención	total
Volumen menor a 50 ml	10 unidades	10 unidades	20 unidades
Volumen mayor o igual a 50ml	8 unidades	08 unidades	16 unidades

Información para profesionales de salud: información para prescribir en la modalidad amplia. Remitir la información propuesta del producto biológico o biosimilar, a ser distribuida a los profesionales de salud, si el titular lo requiere.

H. En el caso de hemoderivados. Deberá remitir muestra del producto terminado conforme a lo establecido en los requisitos de liberación de lote de Hemoderivados.

I. Protocolo Resumido de Liberación y Control de lote. Este protocolo debe seguir el formato recomendado por la OMS, en las Recomendaciones y Guías Específicas para la producción y el control de hemoderivados sometidos a registro sanitario, que son publicadas en las Series de Informes Técnicos de la OMS. (WHO Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives. WHO Technical Report Series No. 840, Annex 2 (Adopted by ECBS 1992)) o su versión vigente.

J. Listado de países donde ha sido previamente registrado el producto. Corresponde al listado de los países en que, al momento de realizar la solicitud de registro, el Producto biológico o biosimilar ya está registrado o en su defecto, los países en los que se está tramitando.

K. Información acerca de los expertos. Deberá enviarse declaración firmada de cada uno de los expertos encargados de la evaluación del producto desde el punto de vista de calidad, estudios no clínicos y estudios clínicos, anexar una síntesis de sus datos académicos y experiencia laboral y declarar la relación profesional existente entre los expertos y el solicitante del registro sanitario.

L. Evaluación del riesgo para el medio ambiente. Incluir una evaluación de los posibles riesgos que puede representar la utilización y/o eliminación del Producto biológico o biosimilar para el medio ambiente y formular las propuestas respectivas. Así como las indicaciones o advertencias a incluir en el etiquetado del producto.

ANEXO B
MODULO II RESÚMENES
(NORMATIVO)

La información de este módulo, deberá presentarse de acuerdo al siguiente orden:

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

1. Índice general. Deberá incluirse un índice general de la información científica contenida.

2. Introducción. Corresponde al resumen del tipo de Producto biológico o biosimilar, composición Cualicuantitativa por unidad de dosis o por ciento (peso o volumen) incluyendo principios activos y otras materias primas, así como los compuestos que sin estar presentes en el Producto Terminado fueron utilizados en su fabricación, aclarando los que se pierden durante el proceso. Debe de especificarse la función de cada uno de los componentes de la formulación. Mecanismo de acción e indicación propuesta para el Producto biológico o biosimilar.

3. Resumen global de la calidad. Deberá presentarse un resumen global de la calidad del Producto biológico o biosimilar, relacionada con los aspectos químicos, farmacéuticos y biológicos. Este resumen deberá referirse exclusivamente a la información, datos y justificaciones incluidas en el Anexo C. El formato a seguir es el siguiente:

3.1 Introducción.

3.2 Resumen del principio activo: Lo relacionado con el proceso de obtención y producción, control de calidad del principio activo. Además, se debe Indicar el nombre del principio activo, estructura primaria (secuencia de aminoácidos), sitios de glicosilacion u otros cambios post tradicionales y masa molecular relativa.

3.3 Resumen del producto terminado: Lo relacionado con la formulación, producción y control de calidad del producto terminado.

4. Visión general de la parte pre-clínica: Deberá presentarse una valoración integral y crítica de los resultados de la evaluación realizada del Producto biológico o biosimilar, en estudios en animales e "in Vitro" y definir las características de seguridad del Producto biológico o biosimilar para su utilización en humanos. Los datos deberán presentarse como resumen escrito y tabulado, según el siguiente orden:

4.1 Introducción.

4.2 Resumen escrito de Farmacodinamia primaria y secundaria/ Actividad biológica.

4.3 Resumen tabulado de Farmacodinamia primaria y secundaria/ Actividad biológica.

4.4 Resumen escrito de Farmacocinética/ Toxico cinética.

4.5 Resumen tabulado de Farmacocinética/ Toxico cinética

4.6 Resumen escrito de Seguridad Farmacológica.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

4.7 Resumen tabulado de Seguridad Farmacológica.

4.8 Resumen escrito de Toxicidad.

4.9 Resumen tabulado de Toxicidad.

5. Visión general de la parte clínica. Deberá presentarse un análisis crítico de los resultados clínicos, incluidos en el resumen clínico y en el módulo V Debe incluir el resumen del desarrollo clínico del Producto biológico y biosimilar, el diseño del estudio crítico y las decisiones relacionadas con los estudios clínicos y realización de los mismos. Deberá incluir una visión general de las conclusiones clínicas y evaluación de los riesgos/beneficios en relación con los resultados de los estudios clínicos y justificación de las dosis propuestas. Se expondrán todos los datos relativos a eficacia y seguridad, planteados en el desarrollo del Producto biológico y biosimilar, así como los problemas pendientes de resolver. Los datos deberán presentarse como resumen escrito y tabulado, de acuerdo al siguiente orden:

5.1 Introducción.

5.2 Índice.

5.3 Discusión detallada del desarrollo del producto.

5.4 Visión general de Eficacia.

5.5 Visión general de Seguridad.

5.6 Información sobre Inmunogenicidad.

5.7 Conclusiones y balance riesgo beneficio

5.8 Referencias bibliográficas.

7. Resumen Pre-clínico. Corresponde al resumen de los resultados de los estudios de farmacología, farmacocinética y toxicología realizados en animales y/o "in Vitro". Deberá presentarse como un resumen objetivo, escrito y tabulado, de acuerdo al siguiente orden:

7.1 Introducción.

7.2 Resumen escrito de Farmacodinamia primaria y secundaria/ Actividad biológica.

7.3 Resumen tabulado de Farmacodinamia primaria y secundaria/ Actividad biológica.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

7.4 Resumen escrito de Farmacocinética/ Toxico cinética.

7.5 Resumen tabulado de Farmacocinética/ Toxico cinética

7.6 Resumen escrito de Seguridad Farmacológica.

7.7 Resumen tabulado de Seguridad Farmacológica.

7.8 Resumen escrito de Toxicidad.

7.9 Resumen tabulado de Toxicidad.

8. Resumen Clínico. Corresponde al resumen crítico de los resultados remitidos en el módulo V Debe englobar el resumen de todos los estudios clínicos realizados. Además, deberá presentarse una sinopsis de cada estudio. El resumen de la información clínica deberá seguir el siguiente orden:

8.1 Introducción.

8.2 Índice.

8.3 Resumen de los estudios clínicos de Eficacia.

8.4 Resumen de los estudios clínicos de Seguridad.

8.5 Resumen de los estudios clínicos de Inmunogenicidad.

8.6 Referencias bibliográficas.

ANEXO C
MODULO III información de calidad (química, farmacéutica y biológica)
(NORMATIVO)

1. Índice del numeral

2. Principio(s) activo(s). Para productos biológicos y biosimilares obtenidos por Tecnología ADN recombinante, la sección del principio activo deberá ser presentada como lo indica el numeral 4.

2.1 Información general, materiales de partida y materias primas.

2.1.1 Denominación Común Internacional del principio activo: Conforme a los lineamientos de la OMS.

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

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

2.1.3 Descripción y caracterización del principio activo.

2.1.4 Descripción general de los materiales de partida.

Tales como tejidos animales o vegetales, fluidos, microorganismos, cepas, líneas celulares, plasma o componentes de sangre y organismos multicelulares genéticamente modificados. Otros materiales biológicos utilizados como sustratos celulares, medios de cultivo, anticuerpos monoclonales, enzimas, entre otros, incluyendo fuente, origen y sus especificaciones de calidad y detección de agentes adventicios según corresponda. Para los componentes de origen animal/humano se deberá demostrar la ausencia de agentes extraños/externos o la capacidad de ser eliminados o reducidos durante el proceso de fabricación (procedimiento relativo a las encefalopatías espongiforme transmisibles (EET) u otros agentes infectivos).

2.1.5 Certificados analíticos avalados por el fabricante.

2.2 Proceso de fabricación del principio activo.

a. Fabricante(s);

b. Descripción del proceso de fabricación.

b.1 Diagrama de flujo del proceso de fabricación.

b.2 Descripción del sistema de identificación de lotes.

b.3 Descripción del proceso de purificación.

b.4 Estabilización del principio activo.

b.5 Reproceso: criterios de aceptación o rechazo de los eventuales reprocesos para cada etapa.

b.6 Procedimiento de llenado del principio activo, controles del proceso.

c. Control de los materiales.

d. Identificación de pasos críticos del proceso y controles realizados. Selección y justificación de las etapas críticas.

e. Validación del proceso de fabricación. Descripción de cambios.

f. Descripción de los procedimientos de cadena de frío utilizados (en caso de ser laboratorios diferentes, se incluirá la información relacionada a las medidas tomadas

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

para el traslado del material de un sitio a otro).

2.3 Caracterización del principio activo.

2.4 Control de calidad realizado al principio activo.

2.4.1 Especificaciones.

2.4.2 Procedimientos analíticos.

2.4.3 Validación de procedimientos analíticos.

2.4.4 Resultados de consistencia y análisis de lotes.

2.4.5 Justificación de las especificaciones.

2.5 Estándares o materiales de referencia. Descripción detallada de los estándares o materiales de referencia empleados y sus certificados analíticos.

2.6 Sistema envase cierre. Descripción completa del envase y sistema de cierre del contenedor en el que será envasado el principio activo hasta su utilización en la elaboración del producto terminado.

Debe incluir la identificación de todos los materiales que constituyen el sistema envase-cierre, así como de sus especificaciones. Cuando proceda, incluir la discusión del tipo de materiales seleccionados con respecto a la protección del principio activo contra la humedad y la luz

2.7 Estabilidad del principio activo

a. Protocolo del estudio de estabilidad, resumen y conclusiones. Remitir estudio de estabilidad que cumpla con lo descrito en la Guía de Estudios de Estabilidad de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés) *Guía Q5C. Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological / Biological Products.* Debe incluir las condiciones del estudio, incluyendo todas las condiciones de almacenamiento (temperatura, humedad, luz), en que se evalúe el Producto biológico o biosimilar, metodología analítica, especificaciones, resumen de resultados y conclusiones.

b. Programa de estabilidad posterior a la aprobación. Se refiere a la continuación del estudio de estabilidad, incluyendo número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y pruebas analíticas a realizar.

c. Resultados de estudios de estabilidad. Debe incluir los resultados completos de cada lote evaluado durante los estudios de estabilidad.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

d. Almacenamiento y condiciones de transporte del principio activo. Cuando aplique, describir el equipamiento utilizado, áreas y edificios (si corresponde) y las condiciones de envío y almacenamiento de principios activos.

2.8 Consistencia de producción del principio activo. Remitir certificados analíticos de 3 lotes consecutivos de principio activo, Así mismo, incluir el análisis de los resultados de esos lotes en términos de consistencia de producción.

2.9 Producto terminado.

a. Composición: Composición cualitativa y cuantitativa del Producto biológico o biosimilar, por unidad de dosis o por ciento (peso o volumen) incluyendo ingredientes farmacéuticos activos y otras materias primas, así como Jos compuestos que sin estar presente en el producto terminado fueron utilizados en su fabricación. Aclarando los que se pierden durante el proceso. Debe especificarse Ja función de cada componente en Ja formulación.

En caso de productos liofilizados, deberá incluirse además la descripción del diluente y del sistema envase cierre empleado para el diluente.

b. Desarrollo farmacéutico: Deberá incluir Ja información correspondiente a los estudios de desarrollo realizados para establecer que la forma farmacéutica, la formulación y sus componentes, el proceso de producción, los envases, el / los sistemas de cierre del envase, los atributos microbiológicos, el período de validez propuesto y las instrucciones de uso son adecuados para el uso previsto especificado en el expediente de registro.

Los estudios descritos en este punto son distintos de las pruebas de control de calidad de rutina que se realizan según las especificaciones del producto. Deberá incluirse además los siguientes aspectos:

b.1 Principio activo. Compatibilidad con el resto de los componentes del producto terminado.

b.2 Producto terminado. Desarrollo de la formulación, considerando la ruta de administración propuesta. Propiedades físico-químicas y biológicas del producto, indicando los parámetros relevantes del desarrollo del producto terminado.

b.3 Desarrollo del proceso de manufactura. Descripción de la selección y optimización del proceso de manufactura, particularmente de los aspectos críticos.

b.4 Sistema envase cierre, compatibilidad. Información sobre la selección de los materiales, protección contra humedad y la luz, y compatibilidad de los materiales.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

b.5 Justificación formula cuali-cuantitativa final.

c. Manufactura del producto terminado.

c.1 Fabricante. Nombre dirección y responsabilidades de cada fabricante involucrado incluyendo laboratorios contratados, tanto para el proceso de fabricación como de control.

c.2 Fórmula del lote: Deberá suministrarse la fórmula del lote de producción industrial incluyendo un listado de todos los componentes.

c.3 Descripción del proceso de fabricación: Remitir un flujograma del proceso, que incluya todos los pasos del proceso e indique los puntos en los que ocurre el ingreso de material al proceso. Identificar los pasos críticos y los puntos de control del proceso, productos intermedios y producto final. Además, deberá incluirse una descripción del proceso de fabricación, los procesos de control y puntos críticos identificados.

c.4 Control de pasos críticos e intermedios: Pruebas y criterios de aceptación desarrollados para establecer la identificación de los pasos críticos del proceso de manufactura y como fueron controlados.

c.5 Validación y/o evaluación de procesos y reprocesos: Remitir documentación y resultados de los estudios de validación y/o evaluación del proceso de manufactura incluyendo los pasos críticos o ensayos críticos empleados en el proceso de manufactura y eventuales reprocesos. Es necesario, además proveer información concerniente a la seguridad viral del producto, cuando proceda.

c.6 Descripción del sistema de identificación de lotes: Definición de lote en las etapas de llenado, liofilización (si aplica) y empaque.

d. Control de excipientes

d.1 Especificaciones: Deberá suministrarse información de las especificaciones de todos los componentes empleados en la formulación del producto terminado diferentes al principio activo.

d.2 Procedimientos analíticos: Descripción o referencia bibliográfica de los métodos empleados para el control de estos componentes.

d.3 Validación de los procedimientos analíticos: Incluir la información relacionada con los procedimientos analíticos empleados para el control de los componentes empleados en la formulación del producto final.

d.4 Justificación de especificaciones: Incluir la información de los componentes empleados en la formulación del producto final.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

d.5 Componentes de origen humano o animal: Debe suministrarse información sobre la fuente, origen, descripción de las pruebas de calidad realizadas, especificaciones, determinación de agentes adventicios y seguridad vial.

d.6 Empleo de nuevos excipientes: Cuando se emplee por primera vez en un Producto biológico o biosimilar o para una nueva vía de administración, deberá suministrarse toda la información de fabricación, caracterización y control, así como los datos que soporten la seguridad establecidos en estudios pre clínicos y clínicos en relación al principio activo empleado.

e. Control del producto terminado

e.1 Especificaciones: Deberá declararse las especificaciones del producto terminado.

e.2 Procedimientos analíticos: los procedimientos analíticos empleados para el control de Calidad del producto terminado; para métodos Farmacopeicos se aceptará hacer referencia a la Farmacopea utilizada presentando una fotocopia de la misma. Para métodos no Farmacopeicos, deberá presentar toda la información sobre el desarrollo de dicho método.

e.3 Validación de procedimientos analíticos: Información sobre la validación de los procedimientos analíticos del producto terminado, incluyendo datos experimentales.

e.4 Resultados de consistencia y análisis de lotes: Remitir certificados analíticos de 3 lotes consecutivos de producto terminado, Así mismo, incluir el análisis de los resultados de esos lotes en términos de consistencia de producción.

Los lotes deberán haber sido elaborados con gráneles de principio activo diferentes. Si esto último no resultara posible, dicha situación deberá explicarse y sustentarse.

e.5 Determinación y caracterización de impurezas: Según proceda de acuerdo al método de fabricación del Producto biológico o biosimilar sometido a registro sanitario.

e.6 Justificación de especificaciones: Deberá suministrarse la justificación de las especificaciones propuestas para el producto terminado.

f. 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.

g. Sistema envase cierre: 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, especificaciones, pruebas de evaluación del envase primario y secundario.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

h. Estabilidad

h.1 Protocolo del estudio de estabilidad, resumen y conclusiones: Remitir estudio de estabilidad que cumpla con lo descrito en la Guía de Estudios de Estabilidad de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés) Guía Q5C. Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological / Biological Products, incluyendo protocolo del estudio, especificaciones, métodos analíticos, descripción detallada del envase y sistema de cierre del producto evaluado, condiciones de almacenamiento (temperatura y humedad relativa ambiente}, resumen de resultados de al menos tres lotes del producto terminado elaborados a partir de lotes diferentes de principio activo, conclusiones y período de validez propuesto. Los Estudios de Estabilidad deben estar firmados por el profesional responsable del estudio.

Para Producto biológico o biosimilar liofilizados, demostrar la compatibilidad entre el liofilizado y el diluente, y deben ser remitidos los resultados de estabilidad del liofilizado, del diluente por separado, este último de acuerdo a lo establecido en la NTON 19 002-10/ RTCA 11.01.04:10 Primera actualización Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso humano.

h.2 Programa de estabilidad posterior a la aprobación: Incluir el programa correspondiente o compromiso de estudios de estabilidad a realizar en la etapa de comercialización del producto terminado, incluyendo número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y pruebas analíticas a realizar. Estos resultados serán enviados periódicamente para la actualización de la información de estabilidad del Producto biológico o biosimilar evaluado.

h.3 Resultados de estudios de estabilidad.: Debe incluir los resultados completos de cada lote evaluado durante los estudios de estabilidad.

h.4 Descripción de los procedimientos para garantizar la cadena de frío: Describir 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.

h.5 Información relativa al solvente del producto: Si es necesario que el Producto biológico o biosimilar sea comercializado con un solvente en particular, el solvente debe hacer parte de un Kit, en el cual también se incluye el Producto biológico o biosimilar. En este caso, el solvente deberá estar reportado dentro del certificado de producto farmacéutico o CLV.

3. Referencias bibliográficas.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

4. Productos obtenidos por Tecnología ADN recombinante deberán presentar la siguiente información:

4.1 Principio activo.

a. Estructura. Detallada caracterización molecular: esquema de la secuencia de aminoácidos indicando los sitios de glicosilación y otras modificaciones post-tradicionales y la masa molecular relativa. Especificaciones de la estructura de orden superior, secundaria, terciaria y cuaternaria (si corresponde).

b. Propiedades generales. Propiedades físico-químicas y otras propiedades relevantes del principio activo, incluyendo actividad biológica.

4.2 Proceso de Producción del principio activo: Se debe aportar información acerca del proceso de elaboración, bancos celulares, cultivo celular, cosecha, proceso de purificación, envasado, condiciones de almacenamiento y transporte, como así mismo, la definición de lote, sistema de identificación de lotes, tamaño de lotes, incluyendo información acerca de la conformación de lotes a partir de mezclas (pooles).

a. Diagrama de flujo y resumen del proceso de producción del principio activo.

a.1 El Diagrama de flujo del inóculo original hasta la obtención del principio activo, incluyendo los procesos de purificación indicando las instancias de reprocesamiento de intermedios o de principio activo.

a.2 Un Resumen Esquemático y descriptivo indicando cada una de las etapas del proceso de elaboración incluyendo información relevante tal como áreas, instalaciones, equipamiento mayor, medios de cultivo y otros aditivos utilizados, niveles de duplicación, concentración de células, tiempos de cultivos y de mantenimiento, controles de procesos, ensayos, parámetros operacionales y criterios de aceptación de productos intermedios. Se deben identificar los pasos críticos, las especificaciones y los criterios de aceptación correspondientes.

De las etapas de purificación indicadas en el Diagrama de flujo, detallar información tal como: volúmenes utilizados, pH, tiempos de procesos críticos, tiempos de mantenimiento, temperaturas, almacenamiento de intermedios. Así mismo, proveer información acerca de los procedimientos usados para transferir el material obtenido en los diferentes pasos, condiciones de transporte y almacenamiento.

Describir los criterios y procedimientos de reprocesamiento de intermedios o de principios activos.

b. Controles en proceso.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

Se debe presentar información sobre controles de pasos críticos e intermedios. A tal fin, se deben aportar los ensayos y criterios de aceptación aplicados a los puntos críticos del proceso de manufactura para asegurar que el proceso está controlado e información relacionada con la calidad y el control de intermedios aislados durante el proceso.

c. Consistencia de proceso.
Remitir certificados analíticos de 3 lotes consecutivos de producto terminado, Así mismo, incluir el análisis de los resultados de esos lotes en términos de consistencia de producción.

d. Control de materiales.
Se deben indicar los materiales utilizados en cada paso del proceso de elaboración del principio activo, proporcionando información sobre la calidad y control de los mismos que demuestren que cumplen con los estándares de calidad para el uso propuesto.

Para los materiales de origen biológico aportar un resumen de la información de seguridad viral, control de agentes adventicios, cuando correspondan e información acerca del origen, manufactura y caracterización.

d.1 Fuente, historia y generación de sustrato celulares-banco de células, caracterización y control.

Aportar información acerca de la fuente de sustratos celulares y de la construcción utilizada para modificar genéticamente las células y generar el banco celular maestro, e información sobre los sistemas de bancos de células, actividades de control de calidad y estabilidad de la línea celular durante la producción y el almacenamiento, incluyendo procedimientos usados para generar el banco celular maestro y el banco celular de trabajo.

d.2 Información sobre los sistemas de banco de células:

d.2.1 Preparación, descripción y controles realizados al banco celular maestro (BCM).

d.2.2 Preparación, descripción y controles realizados al banco celular de trabajo (BCT).

d.2.3 Evidencias de la ausencia de bacterias, hongos, mico plasmas y virus.

d.3 Desarrollo Genético.

d.3.1 Descripción y caracterización del vector de expresión y características genotípicas y fenotípicas de la célula huésped.

d.3.2 Información sobre la fusión y el clonaje.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

d.3.3 Información sobre el sistema de expresión: Métodos empleados para promover, regular y controlar la expresión del gen clonado.

d.4 Producción:

d.4.1 Estabilidad del sistema de expresión huésped/vector en las condiciones de almacenamiento y recuperación.

d.4.1.1 Confirmación de la secuencia del ADN.

d.4.1.2 Procedimientos y materiales empleados para la propagación de las células y la inducción.

d.4.1.3 Número máximo de duplicaciones celulares y cantidad de pases permitidos durante la producción, de acuerdo con la estabilidad establecida del sistema, célula huésped/vector, tanto en la producción por lote como para cultivos continuos.

d.4.1.4 Característica de la célula huésped y el vector al final de los ciclos de elaboración.

d.4.1.5 Secuencia codificada de nucleótidos del gen de interés y determinación del número de copias cuando corresponda.

e. Llenado, almacenamiento y transporte.
Describir el proceso de llenado de intermedios y de principios activos, controles de proceso y criterios de aceptación, sistema de cierre utilizado y condiciones de almacenamiento y transporte.

f. Validación de procesos.
Aportar las validaciones de los procesos de elaboración (incluyendo reprocesos) para demostrar que los mismos son adecuados para el fin propuesto y que han permitido definir los pasos críticos y establecer sus respectivos de aceptación.

4.3 Caracterización, especificaciones y control de calidad del principio activo:

a. Caracteres Generales.

b. Identificación.

c. Propiedades físico-químicas: determinación de composiciones, propiedades físicas.

d. Actividad biológica.

e. Propiedades Inmunoquímicas, cuando correspondan.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

f. Esterilidad, cuando corresponda.

g. Endotoxinas bacterianas.

h. Pureza, impureza y contaminantes.

h.1 Pureza por diferentes métodos.

h.2 Actividad Específica.

h.3 Impurezas relacionadas al producto.

h.4 Impurezas relacionadas al proceso.

h.5 Contaminantes.

h.6 Concentración proteica.

h.7 Especificaciones y métodos analíticos: justificación y criterios de aceptación.

h.8 Estándares y materiales de referencia, caracterización, trazabilidad a estándares internacionales (de existir).

h.9 Validación de métodos analíticos propios adecuación de métodos analíticos farmacopeicos.

h.10 Liberación de lote.

4.4 Estándares o materiales de referencia.

Descripción detallada de los estándares o materiales de referencia empleados y sus certificados analíticos.

4.5 Sistema envase cierre.

Descripción completa del envase y sistema de cierre del contenedor en el que será envasado el principio activo hasta su utilización en la elaboración del producto terminado.

Debe incluir la identificación de todos los materiales que constituyen el sistema envase-cierre, así como de sus especificaciones. Cuando proceda, incluir la discusión del tipo de materiales seleccionados con respecto a la protección del principio activo contra la humedad y la luz.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

4.6 Estabilidad del principio activo

a. Protocolo del estudio de estabilidad, resumen y conclusiones. Debe incluir las condiciones del estudio, incluyendo todas las condiciones de almacenamiento (temperatura, humedad, luz), en que se evalúe el producto biológico o biosimilar, metodología analítica, especificaciones, resumen de resultados y conclusiones.

b. Programa de estabilidad posterior a la aprobación. Se refiere a la continuación del estudio de estabilidad, incluyendo número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y pruebas analíticas a realizar.

c. Resultados de estudios de estabilidad. Debe incluir los resultados completos de cada lote evaluado durante los estudios de estabilidad.

d. Almacenamiento y condiciones de transporte del principio activo. Cuando aplique, describir el equipamiento utilizado, áreas y edificios (si corresponde) y las condiciones de envío y almacenamiento de principios activos.

4.7 Consistencia de producción del principio activo.

Remitir certificados analíticos de 3 lotes consecutivos de principio activo. Así mismo, incluir el análisis de los resultados de esos lotes en términos de consistencia de producción.

5. Para el caso de Anticuerpos Monoclonales, además de lo indicado en los módulos I, II y III, deberá presentar la siguiente información:

5.1 Información químico-farmacéutica de Anticuerpos monoclonales.

a. Materiales de Partida (líneas celulares)

a.1 Caracterización de la Línea celular progenitora, hibridomas y para los anticuerpos monoclonales producidas por vía de ADN recombinante, caracterización de la línea celular huésped.

a.2 Descripción del proceso de inmortalización utilizado en la generación de la línea celular, sí procede.

a.3 Identificación y caracterización del inmunógeno. Caracterización bioquímica. Descripción del esquema de inmunización.

b. Producción

b.1 Información sobre calidad y controles de los animales utilizados en las producciones que requieran de ellos.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

b.2 Información sobre producción y control de líquidos ascítico.

b.3 Caracterización de la molécula, que incluya datos de la reactividad cruzada con tejidos humanos.

b.4 Para inmunoconjugados se debe brindar la descripción completa de los reactivos y procedimientos usados para la construcción del inmunoconjugado, información sobre la inmunorreactividad, pureza y potencia. Debe brindarse información sobre los aspectos específicos anticuerpo monoclonal acoplado al radionucleido.

6. Para productos Biosimilares, además de los puntos descritos en los módulos I, II y III, deberán presentar la siguiente información:

6.1 Producto Biológico de Referencia (PBR):

Un producto biosimilar comparador no puede ser elegido como producto biológico de referencia (PBR).

a. La primera elección corresponderá al producto innovador fabricando en el primer país de origen, el cual cuenta con un expediente completo de calidad, eficacia y seguridad, y corresponda al mismo producto innovador fabricado, registrado y comercializado por al menos 5 años en Nicaragua, preferiblemente registrado en el país.

b. La segunda elección deberá ser el producto innovador fabricado, registrado y comercializado en Nicaragua.

c. La tercera elección deberá ser el producto innovador fabricado en origen alterno, registrado y comercializado en Nicaragua.

d. La cuarta elección y en caso de que no se cumplan las condiciones anteriores, se podrá elegir como producto de referencia el producto innovador fabricado en el primer país de origen u origen alterno, o bien el producto de referencia sugerido en las listas de la OMS, aunque no haya sido el comercializado en Nicaragua. Se presentará la justificación de la selección del PBR y suficiente información, de modo que pueda establecerse comparación desde el punto de vista de calidad, seguridad y eficacia. Se utilizará el mismo PBR en todos los estudios comparativos

6.2 Ejercicio de Comparabilidad.

6.2.1 Se deberá remitir información sobre el ejercicio de comparabilidad realizado, donde se demuestre que dichos estudios tomaron en cuenta las siguientes consideraciones:

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

a. La caracterización en paralelo de los principios activos de ambos productos biológicos (biosimilar y referencia), donde se deberá presentar justificación de las diferencias encontradas.

b. La utilización de más de un lote durante la realización de los estudios correspondientes, demostrando que los excipientes no interfieren en las determinaciones o si se empleó un método para purificar o aislar el ingrediente activo, éste será descrito.

c. La utilización de un conjunto de métodos analíticos, basados en diferentes principios físico-químicos y biológicos, de modo que un método detecte variantes que otro no pueda. Además, se deberá justificar la selección de dichos métodos.

6.2.2 La documentación a presentar en la solicitud de registro incluirá evidencias sobre:

a.1 Propiedades físico-químicas: Peso molecular o tamaño, patrón de isoformas, coeficiente de extinción o absortividad molar, patrón electroforético.

a.2 Caracterización estructural: Estructura primaria y órdenes superiores; secuencia de aminoácidos evaluada experimentalmente y comparada con la deducida a partir de la secuencia del gen en el caso del producto biosimilar y con la del PBR. Se evaluará, además, composición de aminoácidos, secuencias N y e-terminal, grupos sulfihidrilos y puentes disulfuro. En el caso de glicoproteínas se aportará también información sobre, contenido de carbohidratos, estructura de la cadena de carbohidratos, patrón de oligosacáridos y sitios de glicosilación.

a.3 Actividad biológica: Podrán utilizarse ensayos "in vitro" e "in vivo" con apropiada precisión y exactitud como medio importante para demostrar la ausencia de diferencias funcionales significativas. Para productos biológicos con múltiples actividades, se utilizarán varios ensayos con el objetivo de evaluar el rango de actividades.

a.4 Propiedades inmunológicas (si procede): Se aportará información sobre unión al receptor, afinidad, avidez, inmunoreactividad incluyendo reactividad cruzada. Se identificará la(s) región(es) determinante(s) de complementariedad, así como el epítope (identificación de la estructura y caracterización). La unión al complemento y otras funciones efectoras serán evaluadas, aunque no estén relacionadas con la actividad biológica.

a.5 Pureza: Se comparará el patrón de heterogeneidad (oxidación, desamidación, glicosilación, etc.) y se demostrará consistencia.

a.6 Impureza: Se identificarán y cuantificarán las impurezas relacionadas al proceso y al producto. Aunque se prevén ciertas diferencias debido a particularidades en los

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

procesos de fabricación, su impacto en la seguridad y eficacia, incluida la inmunogenicidad, deberá evaluarse.

a.7 Perfil de estabilidad acelerada: Se compararán resultados de estudios de estabilidad acelerada con relación a los productos de degradación obtenidos, con el objetivo de evidenciar similitud al respecto.

6.2.3 Descripción sobre la evaluación del impacto en la calidad, seguridad y eficacia del medicamento, si se utiliza un sistema hospedero, formulación y sistema-envase-cierre diferente al establecido para el PBR.

6.2.4 Si se detectan diferencias como resultado del estudio de comparación entre el PBS y el PBR a nivel de calidad, se debe presentar información (resultados de estudios y/o reportes de literatura) sobre la evaluación del impacto en el perfil de seguridad y eficacia del medicamento. Podrán requerirse estudios adicionales pre o post-registro.

6.2.5 Si se detecten diferencias en los atributos de calidad cuyo impacto en la seguridad y eficacia es conocido, se reconsiderará la estrategia de desarrollo del producto, debido a que ameritaría un desarrollo completo del producto, lo cual se realizará en un análisis caso a caso.

7 Apéndices.

7.1 Breve descripción de las instalaciones y equipos involucrados en la elaboración del producto.

7.2 Evaluación de la seguridad respecto a los agentes extraños/externos. Productos que contengan o utilicen en el proceso de fabricación materiales de origen animal y/o humano (procedimiento relativo a las Encefalopatías Espongiforme Transmisibles EET).

7.3 Referencias bibliográficas.

ANEXO D
MODULO IV Informes de Ensayos Pre-clínicos
(NORMATIVO)

Para productos Biosimilares, referirse al numeral 4.

1. Índice

2. Informes de estudios realizados: Justificar para cada estudio el tipo de ensayo realizado y el sustrato biológico o especie animal seleccionada (edad, estado fisiológico (sanos o enfermos), peso).

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

3. Estudios requeridos:

3.1 Estudios de farmacodinamia primaria y secundaria/ actividad biológica: Se deberá remitir un informe de los ensayos in vitro/in vivo realizados al producto biológico. Dichos estudios (cuando apliquen) deben diseñarse para determinar, la ocupación del receptor, la afinidad del receptor y / o los efectos farmacológicos, y para ayudar en la selección de una especie animal apropiada para estudios posteriores de farmacología y toxicología in vivo.

3.2 Estudios de Farmacocinética (PK) / toxico cinética (TK): Deberá remitir los estudios de farmacocinética/ toxico cinética, proporcionando una justificación científica para la selección de las especies animales utilizadas para la evaluación PK/TK, teniendo en cuenta que el perfil PK en la especie animal elegida deberá reflejar idealmente el perfil farmacocinética en humanos.

Estos estudios deben, siempre que sea posible, utilizar preparaciones que sean representativas de las destinadas a pruebas de toxicidad y uso clínico, y deben emplear una vía de administración que sea relevante para los estudios clínicos anticipados.

3.3 Estudios de seguridad Farmacológica: Se deberá remitir un informe detallado de los estudios que permitan una explicación desde el punto de vista del mecanismo de acción del medicamento, de los efectos / toxicidades específicas de los órganos, que debe considerarse cuidadosamente con respecto a la aplicabilidad para el uso humano y las indicaciones.

3.4 Estudios de toxicidad

3.4.1 Toxicidad a dosis única: Cuando aplique.

3.4.2 Toxicidad a dosis repetidas. Deberán presentar estudios donde la vía de administración y el régimen de dosificación (por ejemplo, la dosificación diaria versus la intermitente) reflejen el uso clínico o la exposición previstos. Cuando sea factible, estos estudios deberían incluir mediciones de TK, pero la interpretación debería considerar la formación de posibles anticuerpos.

3.4.3 Toxicidad reproductiva. Si procede

3.4.4 Inmunotoxicidad. Si procede.

3.4.5 Estudios de tolerancia local.

3.5 Estudios adicionales. Según el tipo de producto biológico y biosimilar, podrá requerirse la presentación de estudios adicionales de evaluación no clínica, como

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

estudios de genotoxicidad, carcinogenicidad, entre otros.

4. Para los productos biosimilares

4.1 Información pre-clínica: El diseño de los estudios pre-clínicos de productos biosimilares tomará en consideración los resultados del módulo de calidad.

En los casos en que existan diferencias significativas que tengan un impacto sobre la seguridad y eficacia entre ambos productos, tendrá que desarrollar la evaluación pre-clínica en base al numeral 3 del presente módulo. Si se obtienen resultados comparables entre ambos productos, la información pre-clínica a presentar deberá incluir lo siguiente:

4.2 Descripción de los métodos de ensayo, incluyendo información sobre la especificidad y límite de detección de la sustancia de interés.

4.3 Farmacodinamia: resultados de estudios ("in vivo" e "in vitro") comparativos de determinación de actividad biológica y potencia.

4.4 Farmacocinética: resultados de estudios comparativos de biodisponibilidad, vida media, área bajo la curva, así como la duración de la actividad farmacodinámica comparada después de la administración única, siempre que proceda. Se aceptará que estos resultados se obtengan a partir de otros estudios "in vivo" o de las evaluaciones toxicocinéticas tras la primera administración, si el esquema de dosis y la vida media del medicamento lo permiten. Estudios de metabolismo y excreción, no serán necesarios.

4.5 Seguridad: resultados de estudios de administración reiterada con una sola dosis alta de ambos productos. La duración del estudio estará acorde al uso clínico. Se incluirán determinaciones toxicocinéticas y vigilancia en la aparición (para ambas preparaciones) de anticuerpos, incluidos tiempo de aparición, resultados de niveles (títulos), capacidad neutralizante y reactividad cruzada con otras proteínas endógenas o tejidos.

4.6 Tolerancia local: resultados de estudios de tolerancia local. Los cuales pueden obtenerse como parte de otros estudios de farmacodinamia "in vivo" o toxicología.

5. Referencias bibliográficas

ANEXO E
MODULO V Informes de Ensayos Clínicos.
(NORMATIVO)

Para Productos Biosimilares, referirse al numeral 2.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

1. Indice.

1.3.1 Estudios Fase I: Estudios iniciales de seguridad y tolerabilidad, que deben incluir los siguientes:

Estudios de farmacogenómica.

Estudios de farmacocinética.

Estudios en subpoblaciones (insuficiencia renal, insuficiencia hepática).

Estudios de interacción (dependencia de dosis y dependencia del tiempo), según corresponda.

Estudios de farmacodinamia.

Estudios de relación farmacocinética/farmacodinamia.

1.3.2 Estudios Fase II: Estudios de Eficacia. Deberán remitir, de preferencia, ensayos comparativos aleatorizados de fase II. Estos estudios tienen como objetivo determinar la dosis correcta, identificar los efectos secundarios comunes a corto plazo y determinar el mejor régimen para ser utilizado en ensayos clínicos fundamentales.

1.3.3 Estudios Fase III: Ensayos prospectivos aleatorizados controlados.

Estos ensayos se llevan a cabo para confirmar la eficacia a la (s) dosis (s) elegida(s) y el (los) régimen (s) de dosificación, para evaluar aún más la seguridad y monitorear los efectos secundarios, y en ocasiones para comparar el producto candidato con los tratamientos comúnmente utilizados. Los ensayos clínicos confirmatorios de fase III deben tener el tamaño y la potencia adecuados para cumplir con los objetivos principales. Los ensayos confirmatorios deben ser ensayos aleatorios prospectivos que comparen el agente de prueba con placebo o un comparador activo, usualmente el que tiene la mejor evidencia disponible.

1.3.4 Estudios en poblaciones especiales: En caso que el producto se indique en poblaciones especiales (pediátrica o geriátrica).

1.3.5 Estudios de Inmunogenicidad: Deberá remitir resultados del estudio realizado y deberá incluirse la justificación de la estrategia diseñada para la evaluación de la inmunogenicidad del producto en evaluación y la descripción y validación de los métodos empleados para tal fin.

2. Los Productos Biosimilares, deberán presentar la siguiente información:

2.1 Evaluación de riesgo exhaustiva y comparada entre el PBS y el PBR tomando

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

en consideración:

2.1.1 Valoración del riesgo de la seguridad desde el punto de vista de calidad, seguridad y eficacia, basado en el análisis de los estudios reportados en la literatura para el PBR y los resultados obtenidos para el PBS.

2.1.2 implicaciones de riesgo potencial que pudiera presentar el PBS, relacionado con sus características y el blanco terapéutico.

2.2 Evaluación exhaustiva de los resultados que fundamentan la eficacia del PBR.

2.3 Resultados de ensayos clínicos realizados para el PBS, los cuales describirán las características farmacodinámicas y farmacocinéticas.

2.4 Los estudios clínicos serán comparativos con el PBR y el diseño podrá ser:

2.4.1 Equivalencia terapéutica.

2.4.2 No inferioridad.

2.4.3 Farmacocinética/Farmacodinamia (FC/FD) para casos específicos de acuerdo a las características, conocimiento de uso y blanco terapéutico del producto. Se presentará la justificación de la selección del diseño.

2.5 Evaluación de la caracterización de la inmunogenicidad, que incluirá como mínimo:

2.5.1 Niveles, clase y subclase y función de los anticuerpos producidos.

2.5.2 Tiempo de aparición y duración de los títulos obtenidos.

2.5.3 Inducción de la inmunidad producida por células.

2.5.4 Formación de anticuerpos neutralizantes.

2.5.5 Reacción cruzada de anticuerpos.

2.5.6 Formación de inmunocomplejos.

2.5.7 Otras interacciones que afecten el sistema inmune.

2.5.8 Propiedades Cinéticas (nuevos excipientes y adyuvantes).

2.6 El tamaño de muestra de los estudios brindará la posibilidad de valorar la

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

seguridad del PBS

2.7 Los estudios clínicos que se realicen tomarán en consideración para la demostración de la eficacia, los marcadores subrogados validados para el uso clínico reportados en la literatura para el PBR.

2.8 Por las características de los estudios que se proponen realizar y la necesidad de la evaluación de seguridad del producto en un número de pacientes preestablecidos, no se considerará adecuado la utilización de métodos adaptativos en el análisis estadístico del ensayo clínico que evalúa el efecto terapéutico/ eficacia del PBC.

3. Farmacovigilancia y planificación de la gestión del riesgo.

3.1 Responsable de Farmacovigilancia: Notificar el nombre y datos de contacto del responsable de la Farmacovigilancia del producto en el país, por parte del titular del producto.

3.2 Plan de gestión de riesgos: remitir el plan de gestión de riesgos del producto en evaluación basado en las buenas prácticas de Farmacovigilancia para las Américas.

4. Referencias Bibliográficas.

ANEXO F
Modificaciones post-registro
(NORMATIVO)

Nota Aclaratoria: Por incluir tablas se adjunta el anexo F en formato PDF, al final del documento.

Nota: Deberá indicar la (s) parte (s) del dossier que se modifica (n), por el tipo de cambio, solicitado.

1. Modificaciones que requieren aprobación previa de la Autoridad Reguladora.

ANEXO G
Requisitos de Liberación de Lote de Hemoderivados.
(NORMATIVO)

La información para Ja liberación de lotes de Hemoderivados de Uso Humano, se realiza de conformidad a lo establecido en las recomendaciones de la WHO Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives. WHO Technical Report Series No. 840, Annex 2 (Adopted by ECBS 1992). Series de Reportes Técnico No. 840 1994. Anexo 2 Guía

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

Requerimientos para la recolección, procesamiento y control de calidad de la sangre, componentes de la sangre y derivados del plasma.

Para lo cual se debe presentar lo siguiente:

1. Formato de Solicitud: para solicitar la liberación de lote de hemoderivados debe de llenarse el formato de solicitud establecido en el Sistema Karplus o en su defecto el formulario de solicitud para la Exención del proceso de liberación de lote de hemoderivados para lo cual el profesional responsable generará dicho formulario en original y copia debidamente firmado y sellado. En caso de requerir verificación de la calidad por el Departamento Laboratorio de Control de Calidad, debe generar el referido formulario en original y dos (2) copias debidamente firmados y sellados.

2. Certificado de Liberación de Lote del País de origen del Hemoderivado: corresponde al certificado de liberación de lote del país de origen del Hemoderivado (importados}, emitido por la Autoridad sanitaria encargada de la liberación de dichos productos. En caso de hemoderivados nacionales previo a la comercialización de este, la Dirección de Farmacia emitirá el certificado de liberación de cada lote. El certificado deberá corresponder al lote declarado en la solicitud de liberación de lote del hemoderivado.

3. Protocolo resumido de producción que debe incluir:

3.1 Control de calidad en proceso (detallado).

3.2 Información general del lote.

3.3 Información detallada de fabricación de producto intermedio (fraccionamiento), incluyendo los controles realizados.

3.4 Información referente a los materiales de partida, donde deben estar los certificados de los pooles de plasma emitidos por la autoridad del país de origen (si el país no los emite, deben enviar el documento donde lo aclare), las pruebas realizadas a los pooles incluidos marcadores virales.

3.5 Información referente a la inactivación viral.

3.6 Información detallada de la potencia del producto que incluya los estándares utilizados, los resultados individuales de cada montaje del producto y del estándar, el análisis estadístico realizado (reporte de líneas paralelas), el método utilizado.

3.7 Información sobre el granel final incluidos controles realizados.

4. Muestra de lote a liberar (cuando aplique).

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321

4.1 El número de muestras para comprobación de la calidad y liberación de lote de Hemoderivados de Uso Humano, que se presentarán en el Departamento de Laboratorio de Control de Calidad son las siguientes:

Tipo de Hemoderivado	Cantidad de muestras requeridas
Factores de coagulación	10 unidades
Inmunoglobulinas y Albuminas	Volumen menor a 50 ml: 10 unidades Volumen mayor o igual a 50 ml: 8 unidades

-fin-

Fuente: http://www.leybook.com/doc/25321