

**GUIA PARA LA REDUCCIÓN DE FRECUENCIA DE ENSAYOS EN EL CONTROL DE CALIDAD LOCAL
DE MEDICAMENTOS IMPORTADOS DE ORIGEN SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO QUE SE
COMERCIALIZAN EN AL MENOS UN PAÍS DEL ANEXO I DEL DECRETO 150/92.**

1- Introducción

En base a la experiencia adquirida a través de la fiscalización y el control de calidad local se elabora la presente guía, la cual establece lineamientos para las empresas titulares de medicamentos importados de origen sintético o semisintético, que se comercializan en países incluidos en el Anexo I del decreto 150/92 “Norma para el registro, elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio, comercialización, exportación e importación de medicamentos”. El objetivo es poder implementar un esquema de análisis de control de calidad local con una frecuencia reducida, basado en los antecedentes de cada producto, para obtener el derecho a uso de cada lote tramitado.

2- Alcance

Esta guía aplica a especialidades medicinales o medicamentos importados de origen sintético o semisintético (incluyendo los productos combinados), gases medicinales y medicamentos herbarios importados, y todo medicamento a excepción de los de origen biológico/biotecnológico, que se comercializan en al menos un país del Anexo I del Decreto 150/92.

Países incluidos en el Anexo I del Decreto 150/92: Estados Unidos, Japón, Suecia, Confederación Helvética, Israel, Canadá, Austria, Alemania, Francia, Reino Unido, Países Bajos, Bélgica, Dinamarca, España, Italia.

3- Antecedentes

La Resolución Conjunta Nº 470/92 MEyOSP - 268/92 MSyAS, reglamentaria del Decreto Nº 150/92 (T.O. según Resolución Conjunta 988/92 MEyOSP - 748/92 MSAS) establece que, en todos los casos de productos farmacéuticos importados, el control de calidad debe realizarse en forma completa en el país.

La normativa de Buenas Prácticas de Fabricación vigente establece que los productos que posean monografías en la Farmacopea Nacional u otras internacionalmente reconocidas, las especificaciones deben cumplir lo establecido en las ediciones vigentes.

Tanto los productos terminados como los acondicionados en su envase primario que ingresan al país, ya han sido analizados en el país de origen y cuentan con aprobación del elaborador y/o titular del producto en el exterior.

Las pruebas periódicas o salteadas (skip testing) son la realización de pruebas específicas en el momento de la liberación en lotes preseleccionados y/o a intervalos predeterminados, en lugar de lote a lote con el entendimiento de que aquellos lotes que no se ensayan aún deben cumplir con todos criterios de aceptación establecidos para ese producto. Dichos lineamientos se enmarcan en los criterios indicados en las guías del *"Consejo Internacional de armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano (ICH, por sus siglas en inglés)"* más específicamente en la guía ICH Q6.

En relación a la cantidad de unidades de un lote importado, existen productos que ingresan en muy baja cantidad (por ejemplo, los destinados a enfermedades poco frecuentes (EPF), que según la Ley 26.689 corresponden a aquellas cuya prevalencia en la población es igual o inferior a una en dos mil (1 en 2000) personas, referida a la situación epidemiológica nacional).

Con respecto al transporte, todos los medicamentos deben trasladarse respetando el rango de temperatura de conservación autorizada, por lo que el monitoreo de este parámetro resulta indispensable para la toma de decisión en la liberación local. Por lo tanto, el registro obtenido en cada transporte debe ser tenido en cuenta por los titulares de los productos.

Para el registro de un medicamento encuadrado como Artículo 4º del Decreto Nº 150/92, es necesario que éste se comercialice en algún país del Anexo I del citado decreto. La elaboración de estos productos, se realiza en laboratorios farmacéuticos cuyas plantas son fiscalizadas por Autoridades Sanitarias de alta vigilancia sanitaria. Por ello, resulta indispensable para la aplicación de esta guía, contar con documentación que demuestre que el producto mantiene su consumo en al menos un país del Anexo I del Decreto 150/92.

En el marco de la Planificación Estratégica de la ANMAT, la optimización de procesos y procedimientos para lograr la agilidad regulatoria con eficacia, eficiencia y adaptabilidad, corresponde a una línea de acción para alcanzar el fortalecimiento de las funciones reguladoras.

Basadas en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la ANMAT adopta lineamientos de Buenas Prácticas de Reliance (BPRel) que se hallan descriptas en el Manual de BPRel vigente en el sistema de gestión documental de la Administración. Las BPRel se fundamentan en las Buenas Prácticas Regulatorias (BPR) y permiten mejorar la eficiencia y efectividad de las actividades regulatorias en todo el ciclo de vida de los productos, usar de la mejor manera los recursos, construir capacidad, aumentar la calidad de las decisiones regulatorias, y reducir la duplicación del esfuerzo. Este enfoque también contribuye a disminuir el tiempo entre el arribo al país y la disponibilidad de los productos en el mercado, lo cual beneficia a los pacientes al minimizar el riesgo de desabastecimiento.

4- Consideraciones generales

En el trámite TAD de Control de Calidad local, las empresas utilizando análisis de riesgo según ISO 31000:2008 y/o ICHQ9, podrán realizar una reducción de frecuencia en algunos ensayos fisicoquímicos y microbiológicos (control de productos no obligatoriamente estériles, estériles y ensayos de endotoxinas).

A tal fin se presenta el siguiente esquema:

Esquema A- Medicamentos cuyas unidades para control de calidad fisicoquímico y microbiológico de un lote representen < al 10 % de las unidades totales importadas de ese lote (incluir en el cálculo las muestras de retención y referencia)

Esquema A1:

Se deben realizar los ensayos fisicoquímicos indicativos de estabilidad, análisis microbiológico y de endotoxinas a **todos** los lotes durante 2 años o 20 lotes ingresados, lo que ocurra primero.

Al completar el Esquema A1 y verificar que todos los lotes cumplen con las especificaciones, la empresa que decida pasar al Esquema A2, lo debe notificar a la Autoridad Sanitaria en el expediente del último lote tramitado.

Esquema A2:

Se deben realizar los ensayos de aspecto, identificación y valoración a todos los lotes ingresados.

Adicionalmente, con una frecuencia de **1 de cada 5** lotes, se deberá realizar ensayos fisicoquímicos indicativos de estabilidad, análisis microbiológico y de endotoxinas durante 2 años o 20 lotes ingresados, lo que ocurra primero. En estos casos comenzar siempre con el primer lote correspondiente al inicio del esquema y luego con el primer lote que ingresa por año calendario.

Al completar el Esquema A2 y verificar que todos los lotes cumplen con las especificaciones, la empresa que decida pasar al Esquema A3, lo debe notificar a la Autoridad Sanitaria en el expediente del último lote tramitado.

Esquema A3: Se deben realizar los ensayos de aspecto, identificación y valoración a todos los lotes ingresados.

Adicionalmente, con una frecuencia de **1 de cada 10** lotes, se deberá realizar ensayos fisicoquímicos indicativos de estabilidad, análisis microbiológico y de endotoxinas. En estos casos comenzar siempre con el primer lote correspondiente al inicio del esquema y luego con el primer lote que ingresa por año calendario.

Esquema B - Medicamentos cuyas unidades para control de calidad fisicoquímico y microbiológico de un lote representen \geq al 10 % de las unidades totales importadas de ese lote (incluir en el cálculo las muestras de retención y referencia) y/o estén destinadas a < 20 pacientes.

Esquema B1: Se deben realizar los ensayos, fisicoquímicos indicativos de estabilidad, análisis microbiológico y de endotoxinas a **todos** los lotes durante 3 años o 10 lotes ingresados, lo que ocurra primero.

Al completar el Esquema B1 y verificar que todos los lotes cumplen con las especificaciones, la empresa que decida pasar al Esquema B2, lo debe notificar a la Autoridad Sanitaria en el expediente del último lote tramitado.

Esquema B2: Se deben realizar los ensayos de aspecto, identificación y valoración a todos los lotes ingresados.

Adicionalmente, con una frecuencia de **1 de cada 5** lotes, se deberá realizar ensayos fisicoquímicos indicativos de estabilidad, análisis microbiológico y de endotoxinas durante 3 años o 10 lotes ingresados, lo que ocurra primero. En estos casos comenzar siempre con el primer lote correspondiente al inicio del esquema y luego con el primer lote que ingresa por año calendario.

Al completar el Esquema B2 y verificar que todos los lotes cumplen con las especificaciones, la empresa que decida pasar al Esquema B3, lo debe notificar a la Autoridad Sanitaria en el expediente del último lote tramitado

Esquema B3: Se deben realizar los ensayos de aspecto, identificación y valoración a todos los lotes ingresados.

Adicionalmente, con una frecuencia de **1 de cada 10** lotes, se deberá realizar ensayos fisicoquímicos indicativos de estabilidad, análisis microbiológico y de endotoxinas. En estos casos comenzar siempre con el primer lote correspondiente al inicio del esquema y luego con el primer lote que ingresa por año calendario.

Cualquiera de las siguientes situaciones dará lugar a volver al control local lote a lote

(Esquema A1 o B1 según corresponda):

Modificación como ser: método de elaboración, elaborador del granel, acondicionador primario, fórmula, envase primario.

-Cambio de titularidad del certificado o de representante de empresa extranjera.

-Detección de un lote de medicamento de calidad subestándar / retiro del mercado.

Las empresas deben conservar muestras de referencia y de retención de todos los lotes importados según normativa vigente.

Árbol de decisión



5-Presentación del trámite para liberación a plaza (Documentación)

5a-Documentación obligatoria al inicio del esquema A1 o B1:

- Acuerdo de Calidad: El laboratorio sito en Argentina deberá contar con acuerdo de calidad con el titular del producto en el exterior que indique que, ante un posible desvío de calidad, ambas partes serán responsables de realizar la investigación correspondiente.
- Certificado de producto farmacéutico (CPP) vigente emitido por la Autoridad Sanitaria correspondiente y renovar la presentación del mismo cuando pierda su vigencia. En caso de que en el CPP no se evidencie que el producto se comercialice en un país de Anexo I, se deberá aportar la evidencia de comercialización (Disposición ANMAT 2089/18).

Nota: En caso de que el CPP no cuente con fecha de vencimiento se considerará 24 meses desde

la fecha de emisión.

5b-Documentación obligatoria para el cambio a esquema A2, A3, B2 o B3:

- Nota con justificación para el cambio de esquema basado en análisis de riesgo.

5c-Documentación obligatoria para cada trámite:

- Nota de declaración jurada que indique que no hubo cambios en el producto. Se debe indicar que no hubo cambio de: fórmula, envase primario, método de elaboración, elaborador del granel, empresa que realiza el acondicionamiento primario, ni cambio de titularidad del certificado ni de la firma representante del titular, según corresponda, a fin de mantener la condición con esquemas reducidos de control. De existir modificaciones se deberá volver a un esquema lote a lote.
- Nota de declaración jurada de revisión de los controles de temperatura de transporte. Se debe evaluar e indicar que se han mantenido dentro de la condición de conservación autorizada para el producto.

En caso de excusiónes de temperatura, aportar evidencia de su investigación y conclusiones acerca de la estabilidad y cumplimiento de la vida útil del producto.

Aclaración: Los certificados locales de los productos con reducción de frecuencia, deben incluir al menos la revisión del aspecto visual de las unidades, correspondencia de los rótulos, número de lote, presentación, presencia de prospecto, identificación y valoración de los principios activos y en observaciones aclarar la siguiente leyenda: “lote liberado con reducción de frecuencia de ensayos”, en los lotes que aplique.

6- Glosario

ACONDICIONAMIENTO: Todas las operaciones, incluidos el envasado y etiquetado/rotulado, a las que debe someterse un producto a granel para convertirse en producto terminado. Excepto en el caso de productos estériles, donde el llenado en su envase primario no forma parte de las operaciones de acondicionamiento. Se distingue entre el acondicionamiento primario y acondicionamiento secundario según el tipo de empaque con el cual se efectúa la operación: empaque /envase primario ó empaque /envase secundario.

EMPAQUE/ENVASE PRIMARIO: Envase dentro del cual se coloca directamente el medicamento en la forma farmacéutica definitiva.

EMPAQUE/ENVASE SECUNDARIO: Envase definitivo de distribución y comercialización o material de empaque dentro del cual se coloca el envase primario que contiene el medicamento en su forma farmacéutica definitiva.

MEDICAMENTO DE CALIDAD SUBESTÁNDAR: denominados también producto «fuera de especificación», es un medicamento que no cumple ya sea las normas de calidad o sus especificaciones, o ambas.

MUESTRAS DE REFERENCIA: Muestra de un lote de material de partida, material de acondicionamiento o de producto terminado que se conserva con el propósito de servir como muestra para análisis en caso de que sea necesario, durante el periodo de validez del lote en cuestión. Siempre que la estabilidad lo permita, se conservarán asimismo muestras de productos obtenidos en fases intermedias críticas de la fabricación (p. ej. aquellos que requieran controles analíticos y liberación) o de productos intermedios que se envíen fuera del control del fabricante.

MUESTRAS DE RETENCIÓN: Muestra de un producto completamente acondicionado tomada de un lote de producto terminado. Se almacena con fines de identificación, por ejemplo, en lo referente a la presentación, material de acondicionamiento, etiquetado, prospecto, número de lote o fecha de caducidad si es necesario, durante el período de validez del lote en cuestión. En casos excepcionales, pueden satisfacerse estas necesidades sin almacenar muestras duplicadas, p. ej. cuando se acondicionan pequeñas cantidades de un lote para distintos mercados o en la producción de medicamentos muy caros.

Para los productos terminados, en muchos casos las muestras de referencia y de retención tendrán una apariencia idéntica, es decir, como unidades completamente acondicionadas. En tales circunstancias, las muestras de referencia y de retención pueden considerarse como intercambiables.

PRODUCTO A GRANEL: Material procesado que se encuentra en su forma farmacéutica definitiva y el cual sólo requiere ser empacado antes de convertirse en producto terminado.

RETIRO DEL MERCADO: Remoción en forma definitiva de un producto farmacéutico presente en el mercado, cuando éste se encuentre en una situación de infracción respecto de las normas vigentes o exista sospecha de ello.