

Atribuição do Título de Especialista em Assuntos Regulamentares-
Colégio da Especialidade de Assuntos Regulamentares- Ordem dos Farmacêuticos

Requisitos e procedimentos para obtenção de uma AIM nos países da América Latina

*-Perspetiva de uma empresa farmacêutica europeia de
medicamentos genéricos*

Ingride Paupério

Carteira Profissional nº 14606; Sócio da OF nº L-10118

Setembro 2014

Índice

Índice	2
Introdução	3
Definição da Região	5
Preparação de um pedido de AIM	6
Dossier de AIM - formato e conteúdo	14
Requisitos regulamentares específicos	22
Harmonização	31
Conclusões e Considerações finais	34
Abreviaturas	36
Índice de Tabelas	37
Bibliografia	38
Anexo 1- Formulário e Listagem de documentação para pedido de AIM na Colômbia	40
Anexo 2- Formulário e Listagem de documentação para pedido de AIM na Guatemala	44
Anexo 3 -Listagem de documentação para pedido de AIM no México	49
Anexo 4 - Conteúdo de um CPP emitidos pelo Infarmed	52

Introdução

O mercado farmacêutico da América Latina tem crescido significativamente nos últimos anos, principalmente devido à expansão das empresas americanas e europeias que desenvolveram o seu negócio nos novos países emergentes da América Latina.

Em 2012, o mercado farmacêutico na América Latina estava avaliado em 63 mil milhões de dólares. Entre 2009 e 2019, estima-se que o consumo *per capita* passará de 77 para 129 dólares. Os gastos com saúde são de 180 mil milhões de dólares anuais e o investimento total na região é de 2,9% do PIB. A esperança média de vida é de 75 anos e as vendas totais de produtos farmacêuticos totalizaram em 2012, 50 mil milhões de dólares.

As previsões de crescimento do mercado farmacêutico na América Latina tornam este mercado atrativo para as empresas farmacêuticas europeias que procuram desenvolver-se em países fora da Europa.

Com exceção de alguns países das Caraíbas, é obrigatório ser concedida pela autoridade local a Autorização de Introdução no Mercado (AIM) para um produto farmacêutico ser comercializado. A área regulamentar da empresa que é responsável pela obtenção das AIMs e gestão pós-AIM deverá conhecer os requisitos e procedimentos de registo em cada um desses países da região.

Ao contrário da Europa e outras zonas tais como por exemplo os países ASEAN, ainda não existe uma legislação regulamentar harmonizada entre os países da América Latina. Existem, nesta zona geográfica, diferenças entre o conteúdo e formato dos dossiers, avaliações ou prazos de avaliação pelas Autoridades Reguladoras (ARs).

Tradicionalmente o profissional de Assuntos Regulamentares de uma empresa europeia elabora os dossiers de pedido de AIM e de gestão pós-AIM com base nas normas europeias. No entanto, quando a empresa onde se encontra integrada é uma empresa que internacionaliza os seus produtos, o profissional deverá desenvolver os seus conhecimentos além dos requisitos europeus.

Este trabalho pretende:

- Descrever o procedimento regulamentar de preparação e obtenção de AIM na América Latina.

- Apresentar exemplos de formatos e conteúdos de dossiers solicitados para obtenção de AIM na zona geográfica.

- Identificar os requisitos específicos observados no território LATAM que devem ser planeados e tidos em conta na preparação de um dossier de registo e definição de prazos. Pela sua especificidade ou por vezes constrangimento, estes requisitos podem ser obstáculos ao registo e comercialização de um medicamento.

- Identificar processos de harmonização em curso.

- Comparar requisitos, procedimentos e conceitos existentes na América Latina com os Europeus.

A investigação e o trabalho apresentado foram realizados na perspetiva de uma empresa europeia que desenvolve, fabrica e comercializa medicamentos genéricos.

Apesar de também poder fazer parte das funções regulamentares, e de cada país da América Latina ter as suas características, foram excluídas deste estudo as seguintes atividades: alterações e renovações de AIM, garantia de qualidade, preços e participações, farmacovigilância, patentes.

1) Definição da região

A região LATAM ou América latina é uma região do continente americano com uma área de 19.197.000 km² que pode ser dividida em 3 regiões: América do Sul, Caraíbas e América Central. A região engloba os seguintes 20 países: Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Colômbia, Costa Rica, Cuba, Equador, El Salvador, Guatemala, Haiti, Honduras, México, Nicarágua, Panamá, Paraguai, Peru, República Dominicana, Uruguai e Venezuela e países das Caraíbas (Antígua e Barbuda, Bahamas, Belize, Barbados, Dominica, Granada, Guiana, Haiti, Jamaica, Montserrat, Santa Lúcia, São Cristóvão e Nevis, São Vicente e Granadina, Suriname, Trinidad e Tobago).

Em 2013 a população desta região foi estimada em cerca de 604 milhões de pessoas.

Em termos geográficos e populacionais, existem diferenças entre cada país, o que contribui e influencia as suas políticas e, conseqüentemente, as políticas e legislação para registo de medicamentos (sendo provavelmente uma das razões pelas quais existe diversidade regulamentar).

As cooperações que existem na América Latina acabam por refletir semelhanças a nível regulamentar. Algumas das cooperações são:

- *Mercosul* que reúne os países Argentina, Brasil, Paraguai, Uruguai, Bolívia.
- *CAN* (Comunidade Andina ou Pacto Andino) que reúne a Bolívia, Colômbia, Equador e Peru.
- *Caricom* que é formado por 14 países e seis territórios da região caribenha.
- *OECS* (*Organisation of Eastern Caribbean States*) que existe desde 1981 e fazem parte países da zona das Caraíbas (Antígua e Barbuda, Dominica, Granada, Montserrat, São Cristóvão e Nevis, St. Lúcia e São Vincente e Granadinas).

2) Preparação de um pedido de AIM

Para entrarem no mercado, os medicamentos têm de dispor de uma Autorização de Introdução no Mercado válida emitida pelo país onde o produto pretende ser comercializado. Os procedimentos e requisitos variam consoante o país mas para todos os pedidos de AIM é necessário apresentar um dossier constituído por uma parte administrativa e uma parte técnica. A avaliação do dossier é realizada pelas ARs.

Autoridades Reguladoras: As ARs apresentam vários instrumentos que lhes permitem cumprir com a missão de proteger a saúde pública. Entre as atividades exercidas pelas ARs destacam-se atividades de inspeção, avaliação técnico-científica, farmacovigilância, controlo da publicidade, controlo da qualidade, fixação de preços e participações. Algumas destas atividades (exemplo fixação de preços) são por vezes também realizadas por outras entidades competentes.

Com exceção de alguns países das Caraíbas, todos os países da América Latina apresentam ARs responsáveis pela regulamentação em cada um dos países e pela concessão da AIM de um determinado produto.

A tabela 1 lista as Autoridades do território em estudo. As ARs da América Latina são na sua maioria unidades do Ministério da Saúde. As Autoridades Reguladoras da Argentina, Brasil, Colômbia, Honduras e México são Agências.

A *Pan American Health Organization* (PAHO) tem um sistema de qualificação da AR, em que são avaliados procedimentos tais como registos de produtos farmacêuticos, licenças de fabricantes e outras entidades envolvidas na distribuição farmacêutica, inspeções de BPF, autorização e monitorização dos estudos. Após qualificação, as Autoridades dos países Argentina, Brasil, Colômbia, Cuba e México foram reconhecidas como ARs de referência pela PAHO.

País	Nome	Abreviatura	Data fundação	Tipo de entidade
Argentina	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica	ANMAT	1992	Agência
Brasil	Agência Nacional de Vigilância Sanitária	ANVISA	1999	Agência
Bolivia	Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud	UNIMED	1978	Direção/Unidade do MS
Chile	Instituto de Salud Publica de Chile- Agência Nacional de Medicamentos	ANAMED	1979	Direção/Unidade do MS
Colômbia	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos	INVIMA	1993	Agência
Costa Rica	Ministerio de Salud de Costa Rica		1927	Direção/Unidade do MS
Cuba	Centro de Control Estatal para la Calidad de los Medicamentos	CECMED	1989	Direção/Unidade do MS
Equador	Ministerio de Salud Pública		1967	Direção/Unidade do MS
El Salvador	Dirección Nacional de Medicamentos		2012	Direção/Unidade do MS
Guatemala	Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines	DRCPFA	2011	Direção/Unidade do MS
Guiana	Food and Drug Department	FDD	(*)	Direção/Unidade do MS
Honduras	Dirección General de Regulación Sanitaria		2002	Agência
Jamaica	Pharmaceutical and Regulatory Affairs Branch	PRAB	(*)	Direção/Unidade do MS
Mexico	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios	COFEPRIS	2001	Agência
Nicaragua	Dirección General de Regulación Sanitaria- Ministerio de Salud		1998	Direção/Unidade do MS
Panamá	Dirección Nacional de Farmacia y Drogas		1963	Direção/Unidade do MS
Paraguay	Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria		1997	Direção/Unidade do MS
Peru	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas	DIGEMID	1990	Direção/Unidade do MS
Republica Dominicana	Dirección General Drogas y Farmacias	SESPAS	(*)	Direção/Unidade do MS
Suriname	Registration Comittee do Minstérios da Saúde		(*)	Direção/Unidade do MS
Trinidad e Tobago	Drug Inspectorate Division (registos de antibióticos e narcóticos)/ Chemistry Food and Drug Division (para os restantes registos)		(*)	Direção/Unidade do MS
Uruguay	División de Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública		2011	Direção/Unidade do MS
Venezuela	Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel		1938	Direção/Unidade do MS

(*) Informação não disponível; MS (Ministério da Saúde)

Tabela 1: Autoridades Reguladoras da América Latina

Os países da OECS não têm ARs constituídas e, conseqüentemente, não existe legislação regulamentar nem registo de produtos farmacêuticos. Nestes países da OECS não existe controlo dos medicamentos vendidos no mercado privado, no entanto, para o mercado público foi criada a OECS/PPS (*Organisation of Eastern Caribbean States/ Pharmaceutical Procurement Service*). É uma agência da OECS constituída pelos países membros desta mesma organização, que centraliza a compra dos produtos farmacêuticos e médicos para o mercado público. Para esse efeito, esta agência desenvolveu o e-PPP que é um *website* onde são publicados concursos para aquisição destes produtos e é realizado o seu acompanhamento.

Titulares de AIM/ Parceiros locais: Na maioria dos países da América Latina é possível submeter um dossier através de um parceiro autorizado (distribuidor, representante). Esta parceria é quase sempre definida numa carta de autorização ou contrato de distribuição/cooperação que é muitas vezes apresentado na parte administrativa do dossier. Em alguns países, este documento legal deverá ser reconhecido por entidades competentes (por exemplo Embaixadas).

Dependendo da estratégia da empresa, poderá ser necessário a criação de uma filial. São processos mais longos e burocráticos, e que implicam a intervenção de outras áreas legais e comerciais.

Tipo de procedimentos de pedido de AIM: Os procedimentos são nacionais, não existindo procedimentos de reconhecimento mútuo/descentralizados ou centralizados tal como existe no espaço europeu. Existem procedimentos nacionais que podem ser avaliados com maior celeridade caso exista uma AIM num país de referência.

A AR do Peru é um exemplo de autoridade que tem requisitos e procedimentos diferentes para produtos aprovados por AR consideradas de Alta Vigilância Sanitária (Alemanha, Austrália, Bélgica, Canadá, Dinamarca, Estados Unidos da América, França, Holanda, Itália, Japão, Noruega, Reino Unido, Suécia, Suíça, Suécia). Portugal já foi reconhecido pelo Peru como país de Alta vigilância Sanitária, no entanto, ainda não foi transposto esse reconhecimento para a legislação nacional.

Medicamentos genéricos/base legal: O acesso aos medicamentos genéricos tem sido promovido mas a definição de “medicamento genérico” e legislação sobre base legal dos genéricos ainda se encontra inexistente ou incompleta na maioria dos países.

Por exemplo, na Guatemala a norma 65-2010 não define o medicamento genérico mas define o medicamento inovador/referência e a equivalência farmacêutica.

No Brasil, com a aprovação da lei 9.787/99 de 10/2/99, iniciaram-se os primeiros registros de medicamentos genéricos. A legislação define o medicamento genérico como: “*Medicamento Genérico – medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB (Denominação Comum Brasileira) ou, na sua ausência, pela DCI (Denominação Comum Internacional)*”

O Brasil e o México são os dois países da América Latina que obrigam a realização do estudo de bioequivalência com o produto de referência local. Existe nesses dois países legislação sobre medicamentos genéricos e estudos de bioequivalência.

Proteção de dados: A proteção de dados (ou exclusividade de dados) é o período de tempo em que uma autoridade não permite que os estudos farmacêuticos e/ou clínicos realizados pela empresa inovadora para um determinado produto sejam referidos por uma empresa competidora que pretenda registrar um genérico desse produto. Este período permite proteger o retorno do investimento feito na investigação e desenvolvimento de novas moléculas pelas empresas inovadoras. Apesar de não existir legislação sobre medicamentos genéricos na maioria dos países da América Latina, existe proteção de dados implementada em alguns países. Esta é em média de 5 anos decorridos da data de AIM do medicamento de referência. É um período de tempo inferior ao tempo de proteção aplicado na União Europeia (UE), onde de acordo com a Diretiva 2004/27/CE de 31 de Março existe um período de proteção de dados de 8 anos e um período de proteção de mercado de 10 anos (8 anos de período de proteção de dados + 2) para produtos de referência para os quais o pedido de AIM foi submetido antes da implementação da Diretiva.

Avaliação do processo O tempo e procedimento para avaliação é bastante variável entre as agências. A avaliação poderá durar desde 3 meses (por exemplo no Paraguai) até 2 ou 3 anos (por exemplo na Venezuela). A tabela 2 resume os prazos médios de avaliação de alguns países da América Latina.

Algumas autoridades já permitem que os processos de avaliação sejam monitorizados eletronicamente.

Além da avaliação científica, algumas autoridades realizam uma análise laboratorial a amostras do produto antes de conceder a AIM. Para esse efeito é por vezes solicitado o envio de amostras e padrões no momento da submissão ou durante a avaliação da AIM. A tabela 2 resume os países para os quais é necessário apresentar amostras no âmbito do registo.

Análise local dos produtos: Na Argentina, Brasil e Chile é obrigatório os produtos farmacêuticos serem analisados por um laboratório local antes de serem libertos para o mercado nacional. A informação sobre o laboratório responsável por esta análise deverá ser incluída no dossier de registo. É assim importante definir e estabelecer uma parceria com um laboratório local e certificado pelas AR antes de iniciar o registo e planear a realização da transferência analítica dos métodos de controlo para ser possível comercializar o produto após obtenção da AIM.

Validade da AIM: Na maioria dos países, a validade das AIMS é de 5 anos, exceto na Venezuela que é de 7 anos. No México foi introduzida a renovação da AIM por tempo indeterminado. Autoridades com menos recursos (por exemplo a Autoridade de Trinidad e Tobago) emitem AIMS por tempo indeterminado.

Paises	CPP	Amostras	Bioequivalência	Zona climática	Análise do produto durante o registro	Validade da AIM	Prazo médio avaliação	Informações adicionais
Argentina	Apresentação de CPP permite uma avaliação mais rápida (de preferência de um país de referência)	Não	Sim	Zona II	Não (1ª lote a comercializar deverá ser analisado pelas autoridades)	5 anos	Cerca de 10 meses se apresentado CPP; 3 a 4 anos sem CPP	Existe uma lista de Ars de referências para as quais são aceites as GMPs e produtos aprovados por essas agências beneficiam de uma avaliação mais rápida
Brasil	Sim (em alternativa ao CPP pode ser apresentada certificado de AIM)	Não	Sim (com produto referência do Brasil e em CRO certificada pela ANVISA) Necessário apresentar também testes de equivalência.	Zona III/IVb	Não (lotes a libertar no mercado devem ser analisados por uma empresa local)	5 anos	24 meses	Necessário o fabricante apresentar certificação BPF da ANVISA
Chile	Sim (preferível apresentar CPP mas é possível registar sem CPP e apresentar um contrato de fabrico)	Não	Sim (Caso não tenha sido realizada com um lote do fabricante propositado deve ser demonstrado que a alteração de fabricante não tem impacto -com a apresentação de perfis, batch record e validações de ambos os fabricantes)	Zona II (nota: a apresentação de estudos da zona III/IVa é também aceite e preferível e permite o produto ser aprovado sem condições de conservação caso o mesmo seja estável a 30°C)	Não (1ª lote a comercializar deverá ser analisado por um laboratório local)	5 anos	6-12 meses	
Colômbia	Sim (CPP deverá indicar que o produto está comercializado)	Não	Apenas necessária para alguns produtos (listagem para os quais é necessário BE listada pela ata nº 05 de 2014)	Zona III/IVa	Não	5 anos	6-12 meses (para produtos sem BE)	
Equador	Sim (deve indicar que o produto está comercializado)	Sim	Não	Zona III/IVa	Sim (poderá ocorrer durante a avaliação)	5 anos	6-12 meses	Foi publicada em 2011, a revisão da legislação que prevê o registro de produtos já aprovados em por outras entidades em 45 dias; na prática a avaliação é mais longa
El Salvador	Sim	Sim	Não	Zona III/IVa	Sim (poderá ocorrer durante a avaliação)	5 anos	10 a 12 meses	
Guatemala	Sim	Sim	Sim	Zona III/IVa	Sim (poderá ocorrer durante a avaliação)	5 anos	9-12 meses	

Tabela 2: Requisitos e factores regulamentares a considerar para obtenção de uma AIM de medicamento genérico em alguns países da América Latina

Países	CPP	Amostras	Bioequivalência	Zona climática	Análise do produto durante o registo	Validade da AIM	Prazo médio avaliação	Informações adicionais
México	Sim	Não	Sim (com produto referência do México e com população mexicana)	Zone II	Não	5 anos	24 meses; 6 meses quando o dossier foi revisto por uma entidade terceira autorizadas	A COFEPRIS (autoridade mexicana) apenas emite um ofício. Desde 2012 é possível submeter à COFEPRIS dossiers que foram revistos por entidades autorizadas pela COFEPRIS. Após avaliação e resposta a todos os pontos de avaliação da entidade terceira autorizada, esta última entidade emite um relatório que é apresentado com o pedido de AIM. Este procedimento tem 2 principais vantagens: permite minimizar os ofícios e reduz o tempo de avaliação pela COFEPRIS
Panamá	Sim	Sim	Não	Zona III/IVa	Sim	5 anos	12 meses	
Peru	Sim (em alternativa ao CPP pode ser apresentado um contrato de fabrico com titular)	Não	Não	Zona III/IVa	Não	5 anos	3 meses para produtos aprovados em países considerados de "alta vigilância sanitária"; 12 meses a 24 meses para produtos aprovados nos outros países	Encontra-se em curso a inclusão de Portugal na listagem de Países de Alta Vigilância Sanitária, o que irá permitir maior celeridade no processo de registo para produtos aprovados em Portugal
República Dominicana	Sim	Sim	Sim	Zona III/IVa	Sim (poderá ocorrer durante a avaliação)	5 anos	6 a 12 meses	
Trinidad e Tobago	Sim	Sim	Não	Zona III/IVa	Sim	Ilimitada	De acordo com legislação 3 meses), na prática mais de 12 meses	
Venezuela	Sim	Sim	Sim	Zona III/IVb	Não (Poderá ser solicitada análise do 1º lote liberto no mercado)	7 anos	24 a 36 meses	

Tabela 3: Requisitos e factores regulamentares a considerar para obtenção de uma AIM de medicamento genérico em alguns países da América Latina

Fontes de informação: Antes de iniciar o registo num novo país, é essencial que o responsável regulamentar conheça a legislação, requisitos e procedimentos de registos em vigor. Para adquirir este conhecimento e informação sobre a legislação existem fontes variadas:

- Parceiros/representantes ou filiais locais: As áreas regulamentares das empresas locais são constituídas por profissionais especializados na legislação do seu país e de modo geral têm contacto facilitado e privilegiado com as ARs locais.
- *Websites* das autoridades: Quase todas ARs da América Latina têm um *website* disponível na internet, no entanto nem toda a informação disponibilizada se encontra completa, e nem todos os *websites* apresentam a legislação completa em vigor.
- Contacto direto com as Autoridades: Algumas agências disponibilizam *emails* para solicitação de informação (por exemplo a Autoridade da Argentina) ou noutros casos é também possível marcar reuniões.
- *Websites* da Especialidade: Existem muitos *websites* sobre assuntos regulamentares, no entanto a informação específica sobre assuntos regulamentares na América Latina é limitada.
- Participação em congressos/formações.

As fontes de informação podem ser variadas, mas o profissional de assuntos regulamentares “local” será a fonte de informação privilegiada. Idealmente este profissional deve informar de forma proactiva todas as alterações regulamentares que podem surgir e ter impacto num processo de registo ou de manutenção de AIM.

Os requisitos e recomendações com impacto na elaboração de um dossier ou desenvolvimento farmacêutico de um produto devem ser transmitidos aos departamentos técnicos da empresa (por exemplo departamento médico, garantia da qualidade, desenvolvimento farmacêutico).

3) Dossier de AIM - formato e conteúdo

A preparação de um dossier para submissão no espaço europeu é realizada de acordo com o formato harmonizado definido pelo ICH: *Common Technical Document*- CTD (ou a sua variante eletrónica e-CTD). Os países da América Latina não fazem parte da região ICH e não seguem o formato CTD. Não existe atualmente nenhum formato de dossier harmonizado: cada dossier de pedido de AIM deverá ser preparado de acordo com os requisitos nacionais de cada país. Observam-se, no entanto, algumas similaridades entre os formatos solicitados (por exemplo dossiers para submissão na América Central).

Apesar do CTD não ser o formato definido para a apresentação de um pedido de AIM, a existência de um dossier já preparado em CTD poderá responder de modo geral aos requisitos da maioria das autoridades da zona LATAM. Ou seja, a maioria dos documentos técnicos a incluir no dossier a preparar para submissão na América Latina encontram-se no CTD. A parte técnica do dossier corresponde a alguns sub-módulos do módulo 3 e, quando aplicável, é também apresentado o estudo de bioequivalência e perfis de dissolução. Não são solicitados resumos (equivalente ao módulo 2 do CTD). Na maioria dos dossiers a informação sobre o ativo é resumida e nem sempre é obrigatório declarar o fabricante do ativo. Alguns sub-módulos do dossier CTD precisam ser adaptados aos *templates* nacionais; o módulo 3.2.P.8 é um exemplo de documento que na maioria dos casos precisa ser reformatado de acordo com os *templates* locais de cada Autoridade.

Por vezes é solicitada a assinatura dos documentos técnicos por um técnico responsável e/ou a informação técnica deverá ser apresentado em papel timbrado da empresa.

Pela especificidade dos requisitos e do conteúdo do dossier exigidos no Brasil e México, a adaptação dos dossiers é mais complexa e deverá ser preparado um dossier específico para cada um dos países. As autoridades do Brasil e México solicitam dados adicionais, nomeadamente detalhes do fabrico (o dossier de registo a apresentar no Brasil e México deverá apresentar todos os registos de produção, incluindo todos os certificados de análise dos excipientes, da substância ativa e material de acondicionamento dos lotes de produto acabado incluídos em estudos de estabilidade) e

dados primários (por exemplo o dossier de registo a apresentar no México deverá apresentar todos os dados primários como por exemplo cromatogramas relativos ao estudo de estabilidade de produto acabado apresentado).

Os dossiers apresentam uma parte administrativa (equivalente ao módulo 1 do CTD submetido nos países europeus) constituída por documentos legais tais como formulários, cartas de autorização, Certificados de Medicamento (CPP). Apesar da informação a apresentar ser mais resumida, todos os documentos legais devem ser certificados/legalizados. Nessa mesma secção administrativa são também apresentadas as propostas de rotulagem e folheto informativo. De modo geral, o conteúdo da informação apresentada na rotulagem e folheto informativo é semelhante à apresentada para registos europeus, destacando-se que para a maioria dos países é necessário incluir informação sobre o fabricante na embalagem secundária (na União Europeia, é incluída a informação sobre o responsável pela libertação de lote no folheto informativo).

Na grande maioria dos países de língua espanhola, os dossiers devem ser apresentados em espanhol, sendo importante algum conhecimento desta língua. Os documentos legais devem ser traduzidos e as traduções devidamente certificadas. Na perspetiva de uma empresa europeia que prepara habitualmente os seus dossiers em inglês, este poderá ser um fator limitante em termos de prazo, pois deverá ser considerado o tempo para as traduções do dossier. É importante ter também em consideração que poderá ser necessário atribuir um orçamento a estas traduções.

Exemplos de dossier de registo:

Brasil

O dossier de registo a apresentar para obtenção de um registo no Brasil apresenta várias diferenças do dossier apresentado na UE. Uma comparação com o dossier CTD do tipo de documentos solicitada é apresentada na tabela 3. A listagem de requisitos apresentados aplica-se a produtos importados. Destaca-se

- Informação de fabrico: Deverá ser apresentado um relatório com informação sobre formulação, procedimento de fabrico, informação detalhada sobre equipamentos, dossier de fabrico de lotes.

- Estabilidade: a zona climática do Brasil é a zona III/IVb sendo exigido a apresentação de estudos de estabilidade realizados a 30°/75%HR.

- Bioequivalência: o estudo de bioequivalência a apresentar no Brasil deverá ser realizado com produto de referência brasileiro e por um centro certificado pela ANVISA.

Lista de documentação a apresentar no dossier de pedido de AIM para registo no Brasil	Dossier (CTD) apresentado na EU
Formulários de Petição FP1 e FP2	Corresponde parcialmente ao formulário incluído no sub- módulo 1.2
Via original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária	Corresponde ao anexo 5.1 do sub módulo 1.2
Cópia da Licença de Funcionamento atualizado Cópia da Autorização de Funcionamento da empresa publicada no D.O.U	Corresponde parcialmente ao anexo 5.3 do sub- módulo 1.2
Declaração de Vínculo de Registo Simultâneo de medicamento similar e genérico	
Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle emitidos pela ANVISA, para a linha de produção na qual o medicamento, objeto do registo, será fabricado	Corresponde ao anexo 5.9 do sub-módulo 1.2 (Na UE deverá ser apresentado um certificado GMP emitido por uma autoridade reconhecida na UE)
Cópia do certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle, emitido pela ANVISA, para a linha de produção da empresa responsável pela etapa de embalagem	
Cópia do certificado de registo do medicamento emitido pela autoridade sanitária do país de origem (CPP)	
Tradução juramentada do Certificado de Registo do medicamento	
Fase do medicamento a importar como produto terminado, produto a granel ou na embalagem primária	Informação parcialmente incluído no formulário incluído no sub- módulo 1.2
Especificações e metodologia utilizadas pelo importador non controle de qualidade - Cópia das especificações e métodos - Cópia do certificado analítico do controle de qualidade fornecido pelo importador - Validação do método analítico	Corresponde ao sub-módulo 3.2.P.5.1/2/3/4
Cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica	
Informações adicionais de acordo com a legislação vigente sobre o o controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível	Corresponde ao sub-módulo 3.2.R
Textos do folheto e modelo de lay out de embalagem primária e secundária	Corresponde ao sub-módulo 1.3.1 e 1.3.2
Cópia do folheto que acompanha o medicamento de referência comercializado	
Códigos GTIN de todas as apresentações	
Relatório de produção ⁽¹⁾	Corresponde ⁽¹⁾ parcialmente ao 3.2.P.3.2/3/4
Cópia de dossiês de produção e controle de qualidade referente a três lotes	
Relatório de Controle de Qualidade de todos os excipientes - Especificações e métodos analíticos - Certificado de análise dos excipientes utilizados nos lotes a serem enviados	Corresponde ao sub-módulo 3.2.P4.1/2/4
Relatório de Controle de Qualidade do ativo em papel timbrado	Corresponde ao módulo 3.2.S
Relatório de Controle de Qualidade do medicamento	Corresponde ao sub-módulo 3.2.P.7

acabado e especificações e métodos analíticos usados no controle de qualidade do material de embalagem primária	
Cópia das especificações dos métodos analíticos	Corresponde ao sub-módulo 3.2.P.5.1/2
Relatório técnico com os resultados e avaliação do Estudo de Equivalência Farmacêutica	
Resultados e avaliação do estudo de estabilidade acelerada dos três lotes pilotos e cronograma dos estudos de estabilidade de longa duração ⁽²⁾	Corresponde ao sub-módulo 3.2.P.8
Cópia do Certificado de Boas Práticas em Biodisponibilidade e Bioequivalência emitida pela ANVISA	
Resultados do estudo de bioequivalência ⁽³⁾	Corresponde ao sub-módulo 5.1.3

(1) Deve apresentar informação sobre os equipamentos (desenho , principio do funcionamento e capacidade máxima do equipamento)

(2) As condições de estudo são diferentes nas zonas: Brasil é III/IVb e na Europa é I/II.

(3) Os estudos de bioequivalência apresentar no Brasil devem ser realizados com produto de referência brasileiro e na Europa com com produto de rereferência europeu.

Tabela 3: Dossier de registo Brasil vs UE

Colômbia

No anexo 1 é apresentado o formulário e a listagem de documentação necessária para o registo de um medicamento genérico e de importação na Colômbia. A tabela 4 apresenta uma comparação entre a documentação (formato) necessária para registo na Colômbia e na Europa de um medicamento importado:

A maioria dos documentos técnicos (exceto os dados de estabilidade) incluídos no dossier CTD apresentado na UE pode ser adaptada ao formato exigido pela INVIMA (AR da Colômbia). A zona climática da Colômbia é a zona III/IVa pelo que são exigidos estudos de estabilidade realizados em condições de humidade e temperatura desta zona.

Lista de documentação a apresentar no dossier de pedido de AIM para registo na Colômbia	Dossier (CTD) apresentado na UE
<i>Requisitos legais</i>	
Formulário	Informação parcialmente incluído no formulário incluído no sub- módulo 1.2
Cópia do certificado BPF	Corresponde ao anexo 5.9 do sub módulo 1.2
Nome do produto	Informação incluída no formulário incluído no sub- módulo 1.2
Marca do produto proposta	Informação incluída no formulário incluído no sub- módulo 1.2
Titular da AIM proposto	Informação incluída no formulário incluído no sub- módulo 1.2
Fabricante proposto	Informação incluída no formulário incluído no sub- módulo 1.2
Certificado de existência e representação legal do titular	Corresponde ao anexo 5.3 do sub módulo 1.2
Carta de Autorização a um advogado (se aplicável)	
Certificado de registo da marca ou comprovativo de solicitação do registo da marca	
Taxas	Corresponde ao anexo 5.1 do sub módulo 1.2
CPP	
Carta de autorização da empresa fabricante ou titular	Similar ao anexo 5.4 do sub módulo 1.2
<i>Requisitos técnicos</i>	
Forma farmacêutica e apresentação	Informação incluída no formulário incluído no sub- módulo 1.2
Composição e fórmula quantitativa	Corresponde ao sub-módulo 3.2.P.1
Fórmula estrutural da substância ativa	Corresponde ao sub-módulo 3.2.S.1
Formulação de fabrico	Corresponde ao sub-módulo 3.2.P.3.2
Descrição detalhada do processo de fabrico	Corresponde ao sub-módulo 3.2.P.3.3
Método analítico do produto acabado (incluindo validação caso o método analítico não seja de farmacopeia)	Corresponde aos sub-módulos 3.2.P.5.2 , 3.2.P.5.3, 3.2.P.5.6 (Apesar de não descrito no título do requisito também é necessário apresentar sub-módulo 3.2.P.6)
Resumo da informação farmacológica	Corresponde ao ponto 5. do RCM (sub-módulo 1.3.1)
Estudos de estabilidade¹	Corresponde ao sub-módulo 3.2.P.8
Resultados de bioequivalência e biodisponibilidade - apenas aplicáveis a alguns produtos definidos pela INVIMA	Corresponde ao sub-módulo 5.3.1
Especificações dos excipientes e substância ativa (s) e material de acondicionamento (métodos analíticos também são solicitados)	Corresponde ao ao sub-módulo 3.2.S.4.1 e 3.2.P.4, 3.2.P.7
Especificações dos controlos durante o processo de fabrico	Corresponde ao ao sub-módulo 3.2.P.3.4
Especificações do produto acabado	Corresponde ao ao sub-módulo 3.2.P.5.1
Proposta da rotulagem e folheto informativo (se aplicável)	Corresponde ao sub-módulo 1.3.1

¹ Estudos devem ser realizados na zona III/Iva

Tabela 4: Dossier de registo Colômbia vs UE

Guatemala

No anexo 2 é apresentado o formulário e a listagem de documentação necessária para o registo de um medicamento genérico na Guatemala. A tabela abaixo apresenta uma comparação entre a documentação necessária para registo na Colômbia e na Europa de um produto importado:

A maioria dos documentos técnicos (exceto os dados de estabilidade) incluídos no dossier CTD apresentado na UE pode ser adaptada ao formato exigido pela DRCPFA (AR da Guatemala). A zona climática da Guatemala é a zona III/IVa pelo que são exigidos estudos de estabilidade realizados em condições de humidade e temperatura desta zona.

Lista de documentação a apresentar no dossier de pedido de AIM para registo na Guatemala	Dossier (CTD) apresentado na UE
Comprovativo de pagamento	Corresponde ao anexo 5.1 do sub módulo 1.2
Formulário	Informação parcialmente incluído no formulário incluído no sub- módulo 1.2
Composição quantitativa e qualitativa	Corresponde ao ao sub-módulo 3.2.P.5.1
CPP	
Contrato de fabrico quando produto fabricado por terceiros	<i>Em alguns países da UE este contrato é incluído como dado adicional no módulo 1</i>
Certificado BPF de todos os fabricantes	Corresponde ao anexo 5.9 do sub módulo 1.2
Especificações do produto acabado	Corresponde ao sub-módulo 3.2.P.5.1
Método analítico do produto acabado	Corresponde ao sub-módulo 3.2.P.5.2
Proposta de rotulagem	Corresponde ao folheto incluído no sub-módulo 1.3.2
Folheto informativo	Corresponde ao folheto incluído no sub-módulo 1.3.1
Carta de autorização	Similar ao anexo 5.4 do sub módulo 1.2
Estudo de estabilidade¹	Corresponde ao sub-módulo 3.2.P.8
Amostras e padrões e respetivos certificados de análise	
Estudo de bioequivalência	Corresponde ao sub-módulo 5.3.1

¹ Estudos devem ser realizados na zona III/IVa

Tabela 5: Dossier de registo Guatemala vs UE

México

No anexo 3 é apresentado a listagem de documentação necessária para o pedido de registo de um medicamento genérico no México. A tabela 6 apresenta uma comparação entre a documentação necessária para registo no México e na União Europeia de um produto importado:

Destaca-se:

- Informação de fabrico: no México não é obrigatório apresentar validação de fabrico mas devem ser apresentados os dossiers de produção e acondicionamento dos 3 lotes de produto acabado colocados em estabilidade, incluindo certificados de análise das substâncias ativas, excipientes, materiais de acondicionamento e dados primários respetivos)
- Estabilidade: a zona climática do México é a zona I/II tal como na Europa. Os resultados de estabilidade apresentados no México devem ser apresentados com todos os dados primários das análises efetuadas nos estudos de estabilidade.
- Bioequivalência: o estudo de bioequivalência a apresentar no México deverá ser realizado com produto de referência mexicano.

Lista de documentação a apresentar no dossier de pedido de AIM para registo no México	Dossier (CTD) apresentado na UE
Modulo 1 – Informação administrativa e legal	
1.1 Comprovativo de pagamento	Corresponde ao anexo 5.1 do sub módulo 1.2
1.2 Licença de fabrico	Corresponde ao anexo 5.6 do sub módulo 1.2
1.3 Responsável Autorizado em nome do fabricante (carta de autorização)	Similar ao anexo 5.4 do sub módulo 1.2
1.4 Proposta de rotulagem (<i>artwork</i>)	Corresponde ao folheto incluído no sub-módulo 1.3.2
1.5 Folheto informativo	Corresponde ao sub-módulo 1.3.1
1.6 RCM versão completa	Corresponde ao sub-módulo 1.3.1
1.7 RCM versão resumida	
1.8 Certificado BPF do ativo	Corresponde ao anexo 5.9 do sub módulo 1.2
1.9 Certificado BPF do fabricante PA	Corresponde ao anexo 5.9 do sub módulo 1.2
1.10 Certificado BPF do fabricante de diluente se aplicável	Corresponde ao anexo 5.9 do sub módulo 1.2
1.11 CPP e Carta de Autorização	Carta de autorização Similar ao anexo 5.4 do sub módulo 1.2
1.12 Proposta de nome	Informação incluída no formulário incluído no sub- módulo 1.2
1.13 Informação sobre patente	
Modulo 2 – Informação sobre Qualidade	
2.1 Substâncias ativas	
2.1.1 Informação sobre fabrico	Corresponde ao sub-módulo 3.2.S.2
2.1.2 Informação geral	Corresponde ao sub-módulo 3.2.S.1

2.1.3 Controlo do ativo (especificações, métodos analítico, validações, certificados)	Corresponde ao sub-módulo 3.2.S.4
2.1.4 Sistema de fecho dos recipientes	Corresponde ao sub-módulo 3.2.S.7
2.1.5 Estabilidade	Corresponde ao sub-módulo 3.2.S.8
2.2 Excipientes	
2.2.1 Controlo dos excipientes (monografia, função, métodos, validação dos métodos não farmacopeicos, certificados analíticos)	Corresponde ao sub-módulo 3.2.P.4.1/2/3/4
2.2.2 Novos excipientes: informação de segurança	Corresponde ao sub-módulo 3.2.P.4.6
2.3 Produto acabado	
2.3.1 Desenvolvimento farmacêutico	Corresponde ao sub-módulo 3.2.P.2
2.3.2 Composição qualitativa e quantitativa	Corresponde ao sub-módulo 3.2.P.1
2.3.3. Informação sobre fabrico (inclusão da informação sobre processo de fabrico e acondicionamento, IPC, apresentação dos processos de fabrico dos lotes apresentados em estabilidade)	Corresponde parcialmente ao sub-módulo 3.2.P.3.1/2/3/4 (a apresentação dos dossiers de produção de cada lote não é geralmente incluído no dossier apresentado na EU)
2.3.4 Controlo do produto acabado (Monografia, especificações, métodos analíticos, validações dos métodos quando não farmacopeicos, certificados analíticos)	Corresponde ao sub-módulo 3.2.P.5.1/2/3/4
2.3.5 Estabilidade (Protocolo, resultados, dados primários dos dados obtidos em estabilidade, conclusões)	Corresponde parcialmente ao sub-modulo 3.2.P.8 (a apresentação dos dados primários das análises de estabilidade não é mandatoria)
2.3.6 Sistema de fecho de recipientes	Corresponde ao sub-módulo 3.2.P.7
Modulo 3- Biodisponibilidade e bioequivalência (necessário incluir o dossier de produção do lote incluído nos estudos)	Corresponde ao sub-módulo 5.3.1 (no entanto não são usadas as mesma referências)

Tabela 6: Dossier de registo México vs UE

4) Requisitos regulamentares específicos

Para que um produto entre em vários mercados, este deve ser adaptado às regulações aplicáveis em cada país (principalmente quando não existe legislação harmonizada). Os requisitos regulamentares específicos podem tornar-se numa barreira à introdução do medicamento no mercado, caso não sejam antecipados e integrados no plano de desenvolvimento de um medicamento e/ou num plano de registo.

Em alguns casos estes requisitos podem mesmo inviabilizar a entrada do produto num determinado mercado, caso se conclua que as adaptações necessárias não são compensadas pelos ganhos que serão gerados. As barreiras e a não existência de harmonização ou regras comuns podem ser utilizados pelo país como medida protecionista da indústria local.

Destacam-se nas páginas seguintes alguns dos requisitos regulamentares específicos (ou em alguns casos barreiras) encontrados nos países da América Latina.

Certificação BPF das fábricas

Para submissão e aprovação dos registos é na maioria das vezes solicitada a apresentação de certificados BPFs do fabricante a registar. De modo geral os certificados emitidos pelos países europeus ou agências de referência são aceites como prova de *compliance* das BPF pelas ARs da América Latina.

Na Argentina e Brasil, a certificação BPF poderá ser um passo limitante para introdução de um determinado medicamento no mercado.

A ANMAT (AR da Argentina) é a única autoridade da América Latina que faz parte dos PICs, no entanto apenas reconhece certificados BPF emitidos por determinados países (ver paragrafo sobre existência de AR de referência na página 26).

Para aprovação de um registo no Brasil é necessário que a linha de produção do(s) medicamento(s) a registar seja certificada pela ANVISA. O pedido de certificação é habitualmente realizado previamente à submissão do pedido de registo do medicamento. Devido à grande quantidade de pedidos de certificação/inspeções solicitados à

ANVISA, os prazos para obtenção de uma certificação são dilatados e os processos são demorados. Existia a possibilidade da certificação da linha de produção ser solicitada em paralelo com o pedido do registo do medicamento. No entanto, atualmente esta prática tem sido menos aceite pela ANVISA.

As certificações BPF da ANVISA são concedidas para uma linha de produção e para um requerente (ou seja se pretendermos registar um produto fabricado numa linha de produção diferente ou através de um outro representante, uma nova certificação deverá ser solicitada; a avaliação deste novo pedido de certificação deverá ser mais rápida e muito provavelmente será concedida certificação sem nova inspeção).

A certificação de BPF pela ANVISA é um passo limitante no registo de uma AIM no Brasil e deve ser antecipado. O prazo para obtenção da certificação e custos associados à inspeção devem ser considerados no plano de registo de um ou vários produtos no Brasil.

Necessidade de já existir uma AIM /CPP

Em quase todos os países da zona LATAM, é obrigatório o produto que se pretende registar já estar aprovado numa AR reconhecida e/ou no país de origem. Para algumas autoridades é necessário apresentar uma cópia do certificado de AIM já existente (por exemplo para o registo no Equador). A maioria das AR solicita a apresentação de um certificado de Medicamento (CPP ou CoPP, “*Certificate of Pharmaceutical product*”) na submissão ou durante a avaliação. Este documento é essencial na grande maioria dos registos realizados fora do espaço europeu.

Com a introdução dos CPPs, a OMS pretendeu promover a qualidade dos medicamentos comercializados internacionalmente nomeadamente nos países emergentes. A definição do formato do CPP foi introduzida pela OMS em 1975 com o objectivo de assegurar o estatuto/validade do certificado GMP e qualidade do produto que tinha sido submetido para um pedido de AIM.

São emitidos pelas AR dos países exportadores, de acordo com o formato recomendado pela OMS, para efeitos de exportação ou registo em países fora da Comunidade Europeia. Pretende-se com este certificado apresentar as características do produto aprovado no país exportador. Permite ainda às ARs do país importador reunir de forma

harmonizada e num mesmo documento informações sobre o estatuto do medicamento no país exportador (autorizado, comercialização), sobre o fabricante, e sobre a conformidade das inspeções periódica de BPFs.

De modo geral os CPPs emitidos pela EMA (para AIMs aprovadas por procedimentos centralizado), FDA ou uma Agência Europeia são reconhecidos como de referência. Destaca-se que em alguns países onde existe uma relação próxima com Espanha, a existência de uma AIM em Espanha e apresentação do respetivo CPP emitido pela Agência Espanhola tem um valor acrescido e maior reconhecimento (exemplo Chile).

Em alguns países é possível submeter o pedido de registo sem CPP, sendo por vezes solicitada a apresentação deste documento durante a avaliação.

A apresentação de um CPP poderá em algumas situações ser considerada um obstáculo ao registo pois apenas é possível submeter um registo depois de um dossier já ter sido anteriormente avaliado por uma agência de referência ou seja o pedido de AIM apenas pode ser submetido em média 1 a 2 anos após um dossier de pedido de AIM estar disponível. A AR, Indústria Farmacêutica e principalmente o doente deverá esperar pela aprovação do medicamento por um AR de referência para ser possível a submissão e consequente acesso ao mercado.

Este prazo poderá ser alargado caso seja necessário apresentar um CPP que indique que o produto está comercializado. Nesta situação e caso se pretenda um CPP de uma AIM emitida e comercializada em Portugal, será necessário aguardar pela concessão de AIM e preço (e eventual comparticipação) para o lançamento do produto, para então ser possível obter um CPP emitido pelo INFARMED com informação sobre comercialização do produto em Portugal.

No ambiente global que se vive e/ou devido à necessidade de redução de custos industriais é frequente o fabricante ser diferente do titular, ou localizado num país diferente do titular de AIM (ou seja diferente do país que emite o CPP). Nestes casos o CPP não menciona informação sobre o cumprimento das BPF. Em resposta às questões que podem ser levantadas por algumas Autoridades Reguladoras poderá ser apresentado o certificado BPF em complemento.

Emissão do CPP pelo Infarmed Certificado de um Medicamento – Modelo OMS (CoPP ou CPP)

O Infarmed emite os certificados de acordo com o formato deliberado pela OMS segundo a Deliberação nº 2123/2001 de 28 de Outubro. O anexo 4 apresenta a informação incluída num CPP emitido pelo Infarmed.

Nestes certificados emitidos pelo Infarmed, o requerente poderá solicitar a inclusão opcional da seguinte informação: Composição quantitativa e qualitativa, RCM, FI, Declaração relativa ao nome do medicamento (declaração que atesta que o medicamento ao qual se refere o certificado apresenta um nome diferente no país importador).

Os CPPs emitidos pelo Infarmed não apresentam validade descrita no documento. O requerente é responsável por garantir a validade da informação contida no documento. Quando os CPPs não apresentam validade descrita no documento, algumas AR atribuem uma validade máxima de 2 anos ao documento (é o caso da INVIMA na Colômbia)

Destaca-se que o Infarmed criou a plataforma SIOMS que permite solicitar os CPPs *online*. Esta plataforma simplificou o procedimento do pedido.

Os *timings* para emissão de um CPP pelas autoridades são variáveis: o Infarmed emite CPP em menos de uma semana; a Agência Espanhola demora cerca de 1 mês a 1,5 meses a emitir os CPPs

Os CPPs são bilingues, sendo utilizada a língua da autoridade nacional que o emite e a língua inglesa.

Existem outros documentos emitidos pelo Infarmed que podem completar os dossiers de registo na América Latina e em outros territórios fora do espaço europeu:

- Declaração de Medicamentos- modelo OMS: são declarações emitidas aos Titulares de AIM dos medicamentos (com AIM válida), representantes dos titulares ou a distribuidores por grosso, e que indicam que os medicamentos mencionados na declaração estão autorizados a ser comercializados no país exportador. Este tipo de declarações é normalmente solicitada para participação em concursos internacionais.

- Declarações de MUH com autorização de fabrico: estas declarações são emitidas aos fabricantes do MUH para os quais tem autorização de fabrico. São emitidas para medicamentos que não possuem AIM em Portugal, mas apresentam autorização de fabrico válida para um medicamento para exportação (informação incluída no anexo 8 da autorização de fabrico).

Existência de Agências de Referência/ Países de Alta Vigilância Sanitária

Para alguns países da América Latina, o procedimento e avaliação do registo irá depender da existência de uma AIM num país de referência:

- Argentina: O decreto-lei 150/1992 define 2 listas de países baseado no nível de qualidade avaliado das agências:

a) Anexo 1 inclui os seguintes países: Alemanha, Áustria, Bélgica, Canadá, Dinamarca, EUA, Espanha, França, Holanda, Israel, Itália, Japão, Reino Unido, Suécia, Suíça: produtos aprovados por um dos países listados neste anexo são avaliados mais rapidamente e a documentação necessária para elaboração do dossier é menor.

b) Anexo 2 inclui os seguintes países: Austrália, Brasil, Chile China, Cuba, Finlândia, Hungria, Irlanda, Luxemburgo, México, Noruega, Nova Zelândia: produtos com certificados de BPF emitidos pelos países referidos neste anexo e aprovados nestes mesmos países são avaliados com maior rapidez (mas menor que produtos aprovados no anexo 1).

As listas foram criadas desde 1992 e não foram atualizadas (o que poderá explicar o facto da UE não ser considerada como um grupo e apenas alguns países da Europa serem listados)

- No Peru e como mencionado anteriormente existem países considerados de Alta Vigilância Sanitária para os quais a avaliação dos processos de registo é mais rápida.

Documentação administrativa

Além da documentação legal, tal como CPPs e certificados GMPs, algumas agências solicitam alguns dados administrativos adicionais (por exemplo certificado de registo de marca).

A maioria dos documentos precisa ser legalizado nas respetivas embaixadas. O custo e prazos para legalização de documentos nas embaixadas variam de embaixada para embaixada. Se o país fizer parte da Convenção de Haia, as legalizações nas Embaixadas podem ser substituídas pela “apostilla”. Em Portugal, este procedimento é célere (normalmente o documento é apostilado em 24 horas) e é realizado na Procuradoria-Geral da República.

Nos países de língua espanhola, todos os documentos legais devem ser traduzidos para espanhol e essas traduções devem ser certificadas.

A preparação destes documentos poderá por vezes demorar mais de 2 meses, e este prazo deve ser tido em conta na preparação/prazos de submissão de um dossier.

Estabilidades

Os estudos de estabilidade são estudos de rotina realizados em substâncias ativas ou produto acabado de modo a avaliar como a qualidade de uma produto varia ao longo do tempo e sob a influência de vários parâmetros, tais como a temperatura, humidade e luz. Os estudos de estabilidade permitem estabelecer a validade do produto e definir as suas condições de conservação..

A estabilidade de um produto irá depender por um lado de fatores ambientais (humidade, temperatura, exposição à luz) e de fatores relacionados com o produto (composição, propriedades físico-químicas da substância activa, material de acondicionamento entre outros fatores).

A *guideline* da OMS “*Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms*” define que a validade de um produto deverá ser definida com base na zona climática onde o medicamento pretende ser comercializado.

Definem-se as seguintes zona climáticas:

- Zona I e II: Temperada/ou subtropical com possibilidade de humidade
- Zona III/IVa: quente e seca
- Zona III/IVb: quente e húmida

Estas zonas e condições a testar em estabilidade são definidas não só com base na média da temperatura observada em cada zona climática mas também com base na média da temperatura cinética (cálculo baseado na fórmula de Haynes).

A ICH tentou harmonizar as normas sobre estabilidade na região ICH e não ICH e adoptou em 2003 a guideline “*ICH Q1 F Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV*”. Esta norma definia condições de climáticas III e IV para países não localizadas nas regiões ICH. Foi definido (e após consenso dos países não ICH membros da OMS) nessa norma que a estabilidade longo termo seria realizada a 30°C/65%HR. No entanto, e após algumas discussões, países com uma zona climática IV mostraram interesse em definir uma maior margem de segurança para a qualidade dos produtos e começaram a exigir uma estabilidade com dados de estabilidade a 30°C/75%HR. Devido a esta divergência, a norma ICH Q1F foi revogada em 2006, prevalecendo a legislação nacional.

Em algumas zonas climáticas, tal como por exemplo a zona ASEAN , existem normas harmonizadas para a estabilidade. Provavelmente devido as diferenças climáticas que existem no continente central e sul-americano, a existência de uma norma harmonizada é mais complexa.

Quando se pretende registar produtos globalmente é importante avaliar a estabilidade dos produtos nas zonas climáticas dos mercados onde se pretende registar os produtos. Na fase de desenvolvimento do produto, é importante ter em consideração os registos nas várias zonas climáticas. Os estudos em condições aceleradas são indicativos e podem ajudar a definir a necessidade de um material de acondicionamento mais protetor para um produto mais sensível à temperatura e humidade e que será comercializado numa zona climática com condições mais extremas.

Idealmente os estudos de estabilidade das zonas III/IVa e III/IVb devem ser planejados e iniciados com o desenvolvimento do produto. Assim para um produto que se pretende registrar em todos os países da América Latina (ou globalmente), devem ser realizados estudos nas seguintes condições:

Temperatura	Tipo de estudo	Zona climática
25°C/ 60%HR	Longo prazo	Zona I/II
30°C/65%HR	Longo prazo	Zona III e IVa
	Intermédia	Zona I/II
30°C/75%HR	Longo prazo	Zona IVb
40°C/75%HR	Acelerado	Zona I/II
		Zona III e IVa
		Zona IVb

Tabela 7: Zonas climáticas e condições de estudo

Ao dia de hoje, cada país define as condições de estabilidade que pretende avaliar e que considera adequadas para a definição do prazo de validade. A tabela 2 resume as condições de estabilidade que devem ser apresentadas para cada um dos países selecionados.

De modo geral não são aceites extrapolações da validade, e nos casos em que uma extrapolação é aceite será no máximo para 24 meses (casos em que são apresentados dados longo prazo a 12 meses).

Como mencionado, cada agência tem os seus requisitos e exigências na apresentação dos dados, no entanto a frequência e ensaios a realizar são de modo geral idênticos aos mencionados nas normas europeias.

Bioequivalência

Como mencionado anteriormente o conceito de medicamento genérico não está bem definido em todos os países e nem todos os países solicitam a apresentação de estudo de Bioequivalência. Existe uma grande discrepância na avaliação das bioequivalências entre as AR da América Latina.

A tabela 3 resume os países para os quais é necessário apresentar o estudo de bioequivalência. Na Colômbia é apenas necessário apresentar a bioequivalência para os produtos que têm uma margem terapêutica mais estreita. A circular “ata nº 05 de 2014” define quais os produtos para os quais é necessário apresentar a bioequivalência.

Com exceção do Brasil e do México, as bioequivalências realizadas para registros nos países europeus de acordo com as atuais normas europeias cumprem com os requisitos da maioria das Autoridades Reguladoras da América Latina.

No Brasil, desde 1999 é obrigatório realizar a Bioequivalência com o produto de referência do Brasil e numa CRO certificada pela ANVISA. No México é também obrigatório realizar a bioequivalência com produto de referência do México.

Aprovação de preços

Os sistemas de aprovação de preços (e comparticipação ou inclusão em lista positiva) não são âmbito de estudo deste trabalho. No entanto destaca-se que tal como na maioria dos países europeus, a aprovação dos preços/comparticipação poderá ser um passo limitante no processo de lançamento de um determinado produtos, adiando a entrada do medicamento no mercado.

5) Harmonização

Como mencionado anteriormente, ao contrário de outras regiões do mundo, a legislação nesta zona não se encontra harmonizada. Existem grupo de trabalhos que colaboram nessa harmonização.

Pan American Network for Drug Regulator Harmonization (PANDRH): A PAHO, foi criada em 1902, permite a cooperação técnica entre as autoridades da América Latina melhorando a saúde e qualidade de vida nos países desta região. A *Pan American Network for Drug Regulator Harmonization (PANDRH)* é um iniciativa das autoridades regulamentares da região da PAHO que pretende harmonizar os procedimentos regulamentares anulando as assimetrias existentes. Existem vários grupos de trabalho, nomeadamente sobre BPF, bioequivalência, farmacopoeias.

Em 2013 foi publicado o documento técnico nº10 com uma proposta de harmonização do dossier.

	Proposta de harmonização para a América Latina	Dossier (CTD) apresentado na EU
Módulo 1	1.1 Índice do módulo	n.a
	1.2 Caracterização do medicamento	Corresponde algumas partes do ponto 2 do formulário incluído no sub- módulo 1.2
	1.3 Documentação legal (que deverá ser legalizada)	
	1.3.1 Informação sobre Diretor Técnico (com apresentação de documentos comprovativos)	
	1.3.2 Informação sobre o titular de AIM (com apresentação de documentos comprovativos)	Corresponde ao ponto 2.4 do formulário incluído no sub- módulo 1.2 e anexo 5.3
	1.3.3 Informação sobre o representante (com apresentação de documentos comprovativos)	Corresponde ao ponto 2.4 do formulário incluído no sub- módulo 1.2 e anexo 5.4
	1.3.4 Informação sobre o fabricante de ativo	Corresponde ao ponto 2.5.3 do formulário incluído no sub- módulo 1.2
	1.3.5 Informação sobre o fabricante de produto acabado (incluindo	Corresponde ao ponto 2.5 do formulário incluído no sub-módulo 1.2 e anexos 5.9

	certificado BPF e fluxograma de fabrico)	
	1.4 Informação sobre a situação regulamentar noutros países 1.4.1 CPP 1.4.2 Caso a autoridade não emita CPP: certificado de venda livre, certificado BPF, certificado de AIM, documento que confirme que o produto é comercializados 1.4.3 informação sobre registo e comercialização noutros países	Corresponde parcialmente ao ponto 4 do formulário incluído no ponto 1.2 e anexos 5.9 (não sendo no entanto obrigatório o processo já estar aprovado por outra autoridade quando submetido na EU)
	1.5 Informação técnica sobre o medicamento	
	1.5.1 RCM	Corresponde ao sub-módulo 1.3.1
	1.5.2 Rotulagem e folheto	Corresponde ao sub-módulo 1.3.1
	1.5.3 Amostras do material de acondicionamento ou artworks	Corresponde ao sub-módulo 1.3.2
	1.5.4 Amostras do PA	
	1.6 Avaliação do risco ambiental	Corresponde ao sub-módulo 1.6
Módulo 2	2.1. Índice do módulo	
	2.2.1 Ativo	
	2.2.1.1 Nomenclatura e propriedades gerais	Corresponde ao sub-módulo 3.2.S.1.1
	2.2.1.1 Estrutura química e fórmula molecular	Corresponde ao sub-módulo 3.2.S.1.2
	2.2.1.3 Características físico-químicas	Corresponde ao sub-módulo 3.2.S.1.3
	2.2.1.4 Via de síntese	Corresponde ao sub-módulo 3.2.S.2.2
	2.2.2 Controlo do activo	
	2.2.2.1 Especificações do ativo	Corresponde ao sub-módulo 3.2.S.4.1
	2.2.2.2 Método analítico do ativo	Corresponde ao sub-módulo 3.2.S.4.2
	2.2.2.3 Validação do método analítico	Corresponde ao sub-módulo 3.2.S.4.3
	2.2.2.4 Certificados de análise do ativo	Corresponde ao sub-módulo 3.2.S.4.4
	2.2.2.5 Estabilidade do ativo	Corresponde ao sub-módulo 3.2.S.7
	2.2.3 Excipientes	Corresponde ao sub-módulo 3.2.P.4
	2.2.4 Produto acabado	
	2.2.4.1 Desenvolvimento farmacêutico	Corresponde ao sub-módulo 3.2.P.2
	2.2.4.2 Descrição da composição do produto acabado	Corresponde ao sub-módulo 3.2.P.1
	2.2.4.3 Fabrico do produto	Corresponde ao sub-módulo 3.2.P.3
	2.2.4.4 Controlo do produto acabado	Corresponde ao sub-módulo 3.2.P.5 e 3.2.P.6
	2.2.4.5 Descrição do sistema de fecho dos recipientes	Corresponde ao sub-módulo 3.2.P.7
	2.2.4.6 Estudos de estabilidade	Corresponde ao sub-módulo 3.2.P.8
	2.2.4.7 Documentação biofarmaceutica (estudos de equivalência in vitro e in vivo)	Corresponde ao sub-módulo 5.3.1
Módulo 3	Informação não clínica (aplica-se apenas a novas moléculas)	Corresponde ao módulo 4
Módulo 4	Informação clínica (aplica-se apenas a novas moléculas)	Corresponde ao módulo 5 (exceto se forem estudos de BE)

Tabela 8: Proposta de dossier harmonizado para registo na América Latina vs UE

Comparando a proposta e o dossier CTD submetido na UE observa-se maior similaridade entre o formato. Deverá no entanto ser definida a informação a incluir em cada sub-módulo na proposta de harmonização. Mesmo que existam diferenças relativamente ao dossier a apresentar na UE haverá sempre grandes vantagens na existência de apenas um formato de dossier para todos os países da América Latina.

Grupo de Cooperação Global”(GCG): Os países da América Latina não fazem parte da região ICH, no entanto existe desde 1999 um grupo de trabalho “Grupo de Cooperação Global”(GCG), no qual participam representantes de outras regiões, nomeadamente a PANDRH (Pan American Network on Drug Regulatory Harmonization) e a ANVISA. Com outras 5 regiões harmonizadas, 7 AR e os países membros do ICH são discutidos tópicos técnicos do ICH, nomeadamente sobre o desenvolvimento e implementação de normas e partilha das experiências

Desvantagens da não harmonização: A não existência de uma regulamentação harmonizada na América Latina traz desvantagens para as AR locais, indústria farmacêutica e principalmente população local. Exemplos de desvantagens são: necessidade de mais recursos e tempo para revisão dos processos pelas AR, menor transparência e harmonização na revisão dos processos, necessidade de mais tempo e recursos para a indústria farmacêutica, atrasos na submissão e avaliação dos pedidos de AIM, atrasando assim a entrada dos medicamentos no mercado e o seu acesso.

Conclusões e Considerações finais

Na América Latina observa-se diferenças dos requisitos e formatos, nomeadamente no que diz respeito à formatação e documentação a apresentar para obtenção de uma AIM, podendo tornar o processo de registo mais moroso e dispendioso. Na perspectiva de uma empresa europeia, esta deverá adaptar os seus dossiers para cada país da América Latina.

Caso não sejam planeados, os requisitos locais podem ser limitantes para a obtenção de AIM e introdução do medicamento no mercado. A certificação dos fabricantes, a realização de estudos bioequivalência com referências locais, a necessidade de um produto já estar aprovado por outra AR (necessidade de CPP), estudos de estabilidades em zonas climáticas diferentes, as ações burocráticas associadas á preparação da documentação administrativa e a não harmonização regulamentar são exemplos de obstáculos que podem atrasar ou impedir a introdução de um pedido de AIM na região.

O conhecimento da legislação nacional local é essencial para a realização e sucesso de um plano de registos. Este conhecimento permite uma integração prévia de alguns requisitos específicos da região no plano de desenvolvimento do produto e de registos, permitindo uma minimização dos tempos de preparação do pedido e avaliação da AIM e eventuais custos. Uma comunicação efetiva e boa relação como o representante/parceiro local ou filial, o contacto frequente e a comunicação ativa entre as autoridades e/ou os representantes locais também são importantes para o sucesso e concretização dos planos de registo.

Existem assimetrias regulamentares entre as várias ARs da América Latina. As ARs com mais recursos, como o Brasil e México, apresentam uma legislação mais desenvolvida e um procedimento de avaliação mais complexo. Estas são consideradas ARs de referências pela PAHO. São também as ARs dos países com mais interesse em termos comerciais para a Indústria Farmacêutica (o que será provavelmente uma das razões pelas quais existe mais complexidade da regulamentação). Existem por outro lado ARs com menores recursos que apresentam uma regulamentação reduzida ou mais antiga, onde é mais simples o processo e avaliação do pedido de AIM.

O interesse pelo mercado farmacêutico da América Latina é relativamente recente, e talvez por isso a legislação em alguns países ainda não se adaptou à nova realidade. A legislação dessas ARs irá seguir a legislação das ARs de referência da região? Ou existindo também uma assimetria comercial (nem todos os países têm a mesma relevância comercial para a Indústria Farmacêutica) será de futuro acentuada a assimetria regulamentar entre as ARs?

Apesar de existirem grupos de peritos que trabalham na harmonização regulamentar para obtenção de AIM, ainda não existe um procedimento harmonizado. Uma harmonização dos processos permitiria uma melhor gestão dos recursos (das ARs e Indústria farmacêutica), maior transparência e provavelmente maior rapidez na obtenção de AIMS e introdução do medicamento no mercado. A implementação de procedimentos legislados de reconhecimento mútuo, descentralizados ou centralizados na região seria também uma mais-valia, no entanto deveriam existir menos assimetrias entre as legislações da América Latina para permitir esses procedimentos.

Algumas zonas geográficas tal como os países da zona ASEAN ou GCC harmonizaram a sua legislação regulamentar na região, mantendo algumas especificidades. Será de futuro implementado uma legislação comum para a região da América Latina?

Abreviaturas

AIM- Autorização de Introdução no Mercado

AR- Autoridade Reguladora

ASEAN- *Association of Southeast Asian Nations*

BPF- Boas Práticas de Fabrico

CPP ou CoPP, -*Certificate of Pharmaceutical product* / Certificado de um medicamento

CRO- *Contract Research Organization*

CTD- *Common Technical Document*

EMA- *European Medicines Agency* (Agência Europeia do Medicamento)

FDA- *Food and Drug Administration*

GCC- *Gulf Cooperation Council*

HR- Humidade Relativa

ICH- *International Conference on Harmonisation*

LATAM- *Latin America*

MUH- Medicamento de Uso Humano

RCM- Resumo das Características do Medicamento

OECS - *Organisation of Eastern Caribbean States*

OMS- Organização Mundial de Saúde

MS- Ministerio da Saúde

PA- Produto acabado

PAHO -*Pan American Health Organization*

PIC/S- *Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*

UE -União Europeia

Índice de tabelas

- Tabela 1: Autoridades Reguladoras da América Latina	7
- Tabela 2: Requisitos e factores regulamentares a considerar para obtenção de uma AIM de medicamento genérico em alguns países da América Latina	11
- Tabela 3: Dossier de registo Brasil vs EU	16
- Tabela 4: Dossier de registo Colômbia vs EU	18
-Tabela 5: Dossier de registo Guatemala vs UE	19
- Tabela 6: Dossier de registo Mexico vs EU	20
- Tabela 7: Zonas climáticas e condições de estudo	29
-Tabela 8: Proposta de dossier harmonizado para registo na América Latina vs UE	31

Bibliografia

- Prat A, A practical overview of requirements for drug registration in Latin America, Regulatory Rapporteur, September 2013, vol 10,nº9
- Badjatya J, Overview of drug registration requirements for pharmaceutical in emerging market, Journal do Drug Delivery and Therapeutcis, 2012, 3(2), 227-232.
- Handoo S., Arora V., Khera D.,Nandi P., Sahu S, A comprehensive study on regulatory requirements for development and filling of generic drugs globally, Int J Parm Investig, Julho-Setembro 2012 2(3):99-105.
- Wileman H, Mishra A, Drug Lag and Key Regulatory Barriers in the Emerging Market, PICR, Abril-Junho 2010, vol I issue 2.
- Listo of Non-Tariff Barriers impacting the European Generic and Biosimilar Medicines Industry by Country, EGA, 2013.
- Regional Assessment of Drug Registration and Regulatory Systems in Caricom Member States and the Domician Republic,(by Health Research for Action), Final Report, Volume 2, July 2009
- Latin America Update: Key Issues in the Registration of Pharmaceuticals, R&D Briefing nº 32, CMR International, April 2001
- Annex 5- *Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms*, WHO Technical Report Nº863, 1996.
- Seevers R., Regulatory Strategy for Long-Term Stability Conditions to Support Submission in Zone IV Countries, *Pharmaceutical Outsourcing*, Março-Abril 2011, Volume 12, Issue 2.
- Requisitos para el registro de medicamentos en las Américas, Serie Red PARF- Documento Técnico nº10, Red Panamericana de Arminizacion de la Reglamentación Farmacéutica, Grupo de Trabajo en Registro de Medicamentos (2013)
- Data Exclusivity: Encouraging Development of New Medicines, July 2011, International Federation of Pharmaceutical and Manufacturers Association
- Homedes N, Ugalde A, Multisource drug policies in Latin America: Survey of 10 countries, Bulletin of the World Health Organization 2005; 83:64.70.
- Volume 2B- Notice to Applicants-Medicinal Products for human use- Presentation and format of the dossier, Edition May 2008.

Websites das AR consultados (Julho a Setembro 2014)

Normas, legislação e publicações disponíveis no *website* do Informed (www.informed.pt) e *websites* das AR regulamentes da América:

País	Link para site da Agências
Argentina	www.anmat.gov.ar
Brasil	www.anvisa.gov.br
Bolívia	http://unimed.sns.gob.bo/reg-far/index.htm
Chile	www.ispch.cl
Colômbia	www.invima.gov.co
Costa Rica	www.ministeriodesalud.gov
Cuba	www.cecmec.cu
Equador	www.salud.gob.ec
El Salvador	www.medicamentos.gob.sv
Guatemala	www.medicamentos.gob.gt
Guiana	não disponível
Honduras	www.dgrs.gob.hn
Jamaica	www.moh.gov.jm
México	www.cofepris.gob.mx
Nicaragua	www.minsa.gov.ni
Panamá	www.minsa.gob.pa/direccion/direccion-nacional-de-farmacias-y-drogas
Paraguai	www.mspbs.gov.py
Peru	www.digemid.minsa.gob.pe
República Dominicana	www.drogasyfarmacias.gov.do
Trinidade e Tobago	http://www.ttconnect.gov.tt/gortt/portal/ttconnect/CitizenDetail/?WCM_GLOBAL_CONTEXT=/gortt/wcm/connect/gortt+web+content/TTConnect/Citizen/Topic/HealthandWellness/Food+and+Drug+Regulation/Food+and+Drug+Inspection
Uruguay	www.msp.gub.uy
Venezuela	www.inhrr.gob.ve

Outros *websites* consultados

www.portaleami.org

www.who.org

www.paho.org

[ww.ich.org](http://www.ich.org)

<http://www.oecs.org/>

<http://data.worldbank.org/>


<http://latampharmara.com>

<http://www.brazilpharmanews.com/regulatory-updates.html>

<http://www.alifar.org/>

<http://www.fedefarma.org/NewSite/>

**ANEXO 1 : Formulário e Listagem de documentação para
pedido de AIM na Colômbia**

	FORMATO ÚNICO DE MEDICAMENTOS	Código: F05-PM01-RS
		Versión: 8
		Fecha de Emisión: 14/05/2014

**FORMULARIO ÚNICO PARA PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES ANTE LA SUBDIRECCIÓN DE REGISTROS
SANITARIOS PARA MEDICAMENTOS**

Para la radicación de cualquier solicitud de un trámite que se enmarque dentro de lo dispuesto en el numeral 1.3 del presente formato, deberá diligenciar con obligatoriedad los subnumerales 1.1 y 1.2

1. INFORMACIÓN GENERAL (Debe ser diligenciada en su totalidad y como sea soportado en el certificado de existencia y representación legal o en el registro mercantil, según sea el caso)

1.1 DATOS GENERALES DEL TITULAR			
Nombre o Razón Social	_____		
Dirección:	_____	Domicilio:	_____ País: _____
Representante Legal	_____ Apoderado	Nombre:	_____
C.C. No. / C.E. No.:	_____	T.P. No.:	_____
Dirección de Notificación:	_____	Domicilio:	_____
e-mail:	_____	Teléfono:	_____

1.2 DATOS DEL RESPONSABLE DE LA TRANSACCION BANCARIA (No aplica para desgloses ni cancelaciones)			
Nombre:	_____	NIT:	_____
Dirección:	_____	Teléfono:	_____
Ciudad:	_____	No. consignación (referencia):	_____
Código de la tasa:	_____	Valor:	_____
En caso de existir cesión por los derechos de uso de una tasa que no figure a nombre del titular declarado, deberá adjuntar el documento soporte que lo sustente:			
AUTORIZACIÓN DE USO DE LA TASA DE UN TERCERO AL TITULAR SI _____ NO _____ FOLIO _____			

1.3 TIPO DE TRÁMITE QUE DESEA REALIZAR (Seleccione la casilla del trámite a solicitar. Al imprimirlo, marque con una X en la celda de la derecha de dicho tipo de trámite)	
<input type="checkbox"/>	EXPEDICIÓN DE REGISTRO SANITARIO O RENOVACIÓN
<input type="checkbox"/>	MODIFICACIÓN DE REGISTRO SANITARIO
<input type="checkbox"/>	CERTIFICACIÓN CON O SIN REGISTRO SANITARIO
<input type="checkbox"/>	AUTORIZACIÓN
<input type="checkbox"/>	DESGLOSE DE DOCUMENTOS
<input type="checkbox"/>	CANCELACIÓN (PÉRDIDA DE FUERZA EJECUTORIA)

SI ES UN TRÁMITE DIFERENTE A UN REGISTRO SANITARIO NUEVO, POR FAVOR ESPECIFIQUE:	
EXPEDIENTE _____	NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO _____
	VIGENCIA _____
NOMBRE DEL PRODUCTO _____	

Señor(a) Usuario(a):

TENGA EN CUENTA QUE....

Al seleccionar el tipo de trámite de la hoja electrónica de LISTADO DE TRÁMITES, usted será direccionado al formulario que debe diligenciar.

Todos los formularios deben ser diligenciados con letra clara y legible a tinta de color negro o en máquina de escribir o a computador. No se aceptarán enmendaduras ni tachones.

Toda solicitud presentada en este formulario deberá ser firmada por el representante legal o el apoderado que sea declarado en el subnumeral 1.1 de este formulario inicial.

Todos los formularios anexos (dependiendo del tipo de trámite seleccionado) presentarán un listado adjunto de documentación, que debe ser diligenciada por el interesado indicando si es o no adjunto el documento soporte. Así mismo, deberá inscribir el folio al que corresponde en la información que va a radicar.

Toda documentación a radicar debe estar foliado (numerado).

Tenga en cuenta que, toda solicitud debe estar suscrita por el representante legal o apoderado legalmente constituido de la empresa titular.

Al suscribir el presente formulario, se declara que la información presentada en ésta solicitud es veraz y comprobable en cualquier momento, que se conoce y que acata la normatividad sanitaria vigente acorde con las disposiciones dictadas por el Ministerio de Salud y Protección Social y demás normas que se relacionen con el tema.

**FORMATO ÚNICO DE MEDICAMENTOS**

Código:F05-PM01-RS

Versión: 8

Fecha de Emisión:14/05/2014

**FORMULARIO ÚNICO PARA PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES DE PRODUCTO NUEVO Y RENOVACIÓN
PARA MEDICAMENTOS
MODALIDAD IMPORTAR Y VENDER****(Contemplados en el Decreto 677 de 1995)**

NOTA: TENGA EN CUENTA QUE PARA LA CONCESIÓN DE UN REGISTRO SANITARIO O UNA RENOVACIÓN DE UN REGISTRO SANITARIO DE UN MEDICAMENTO, EL(LOS) FABRICANTE(S) DEBE CONTAR CON BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA VIGENTES QUE FACULTE LA ELABORACIÓN DEL MISMO, EN LAS CONDICIONES QUE ÉSTE TENGA REQUERIDO (Por ejemplo: Áreas especiales). ADICIONALMENTE, DEBE CUMPLIR CON LO ESTABLECIDO POR EL DECRETO 549 DE 2001 Y EL DECRETO 162 DE 2004

DOCUMENTOS SOPORTE (según sea el caso)

Requisitos	Folio
Requisitos técnicos	
Forma Farmacéutica y presentación (es) Comercial (es). Artículos 31 y 22, literal b.	
Composición o fórmula cuantitativa del producto (La fórmula debe presentarse dividida en dos partes: Principios Activos y Excipientes). Artículos 31 y 22, literal c.	
Fórmula estructural y condensada de los Principios Activos. Artículos 31 y 22, literal d.	
Fórmula del lote estandarizado de fabricación. Artículos 31 y 22, literal e	
Descripción detallada del proceso de fabricación. Artículos 31 y 22, literal f.	
Metodología de análisis del producto terminado (según farmacopeas aceptadas, Decreto 019 de 2012, Artículo 129), ó validación del método analítico (método no farmacopéico). Artículos 31 y 22, literal k.	
Resumen de la información farmacológica. Artículos 31 y 22, literal m.	
Estudios de estabilidad y periodo de vida útil del producto (acorde a parámetros internacionales aceptados como: ICH, Farmacopeas Oficiales, Circular DG-100-007-07, Decreto 677/95, Artículos 31 (Parágrafo 4°) y 22, literal n.	
Resultados de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia (para los productos definidos por el INVIMA, previo concepto de la Comisión Revisora). Artículos 31 y 22, literal ñ.	
Especificaciones de calidad de las materias primas. Artículo 31.	
Especificaciones del producto en proceso. Artículo 31.	
Especificaciones del producto terminado. Artículo 31.	
Copia de las etiquetas de los envases y empaques del medicamento. Artículo 31.	
Requisitos legales	
Copia del Certificado de BPM del fabricante en el cual conste que las instalaciones industriales y las operaciones de fabricación se ajustan a ala BPM aceptadas en el país fabricante, SOLO SÍ el fabricante no ha sido visitado por el INVIMA. Artículo 31, literal a	
Nombre del producto para el cual se solicita Registro Sanitario y Modalidad. Artículos 31 y 24, literal a.	
Marca del producto para el cual se solicita Registro Sanitario. Artículos 31 y 24 literal a, si es el caso	
Nombre o Razón Social del titular del Registro Sanitario. Artículos 31 y 24, literal b.	
Nombre del laboratorio farmacéutico fabricante. Artículo 31, literal c.	
Certificado de existencia y representación legal, o su equivalente expedido por autoridad competente del titular, importador y fabricante. Artículo 31 y 24, literal f.	
Poder para gestionar el trámite, conferido a un abogado (si es el caso). Artículos 31 y 24, literal g.	

**FORMATO ÚNICO DE MEDICAMENTOS**

Código:F05-PM01-RS

Versión: 8

Fecha de Emisión:14/05/2014

Certificado expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, en el cual conste que la marca está registrada a nombre del interesado o que éste ha solicitado su registro, el cual se encuentra en trámite. Cuando el titular de la marca sea un tercero deberá adjuntarse la autorización para el uso de la misma. Artículos 31 y 24, literal h.

Recibo por derechos de expedición del Registro Sanitario. Artículos 31 y 24, literal j.

Certificado de calidad (CVL ó CPP) expedido por la autoridad sanitaria del país de origen del exportador, el cual debe cumplir con los requisitos exigidos en el Decreto 426 de 2009

Autorización expresa del fabricante y/o titular al importador para solicitar el Registro Sanitario a su nombre, utilizar la marca y/o comercializar el producto, según sea el caso. Artículo 31, literal b.

NOTAS:

1) Tenga en cuenta que los documentos públicos provenientes del exterior deben cumplir con lo establecido en el Código de Procedimiento Civil, Artículos 259-260 y la fecha de expedición de los documentos procedentes del exterior tendrán la vigencia que el mismo documento especifique. En caso que el documento no establezca dicho término, este se entenderá de un (1) año

2) Recuerde que previo a la solicitud de un registro sanitario de medicamentos, debe verificar que el principio activo, la forma farmacéutica y la concentración esté aceptado en Colombia. para esto, puede hacer la consulta en las **NORMAS FARMACOLÓGICAS COLOMBIANAS** o en las Actas de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora. De lo contrario, deberá adelantar la debida inclusión del medicamento mediante la Evaluación Farmacológica dispuesta en el Decreto 677 de 1995, Artículo 27.

FIRMA DEL REPRESENTANTE LEGAL O APODERADO:**NOMBRE LEGIBLE DEL REPRESENTANTE LEGAL O APODERADO:**

VoBo. Legal:

VoBo.Técnico:

Si radica bajo insistencia, indique claramente la razón:

**ANEXO 2 : Formulário e Listagem de documentação para
pedido de AIM na Guatemala**



Solicitud de Registro Sanitario de Referencia de Productos Farmacéuticos

LLENAR EL FORMULARIO A MÁQUINA O EN FORMA ELECTRÓNICA SIN TACHONES NI CORRECCIONES. NO DEJAR ESPACIOS EN BLANCO

Categoría de Registro: Molécula nueva, Nuevo de principio activo conocido, Fabricación alterna y Transferencia de producción

1. TIPIFICACIÓN DE TRAMITE

1.1 Fecha de Presentación:		1.2 No de 63-A:		1.3 Timbre Farmacéutico
1.4 Origen	<input type="checkbox"/> Nacional	<input type="checkbox"/> Extranjero		
1.5 Ente que registra	<input type="checkbox"/> Distribuidor <input type="checkbox"/> Representante legal	<input type="checkbox"/> Fabricante <input type="checkbox"/> Droguería	<input type="checkbox"/> Distribuidor <input type="checkbox"/> Representante legal <input type="checkbox"/> Fabricante <input type="checkbox"/> Droguería	
1.6 Modalidad de fabricación	<input type="checkbox"/> FL <input type="checkbox"/> FLT FL: Fabricación Local FLT: Fabricación Local por Terceros	<input type="checkbox"/> IPT <input type="checkbox"/> IPS <input type="checkbox"/> IGE <input type="checkbox"/> FET IPT: Importación Producto Terminado IPS: Importación Producto Semiprocado IGE: Importación a Granel Para Envasar FET: Fabricación Extranjera por Terceros		

2. IDENTIDAD TÉCNICA

2.1 NOMBRE DEL PRODUCTO:		
2.2 TIPO DE PRODUCTO:		2.3 MODALIDAD DE VENTA:
<input type="checkbox"/> Especialidad <input type="checkbox"/> Farmacéutica	<input type="checkbox"/> Elemento <input type="checkbox"/> Farmacéutico <input type="checkbox"/> Biológico	<input type="checkbox"/> Ofical <input type="checkbox"/> Biológico <input type="checkbox"/> Homeopático <input type="checkbox"/> Radiofármaco
<input type="checkbox"/> Venta libre		<input type="checkbox"/> Prescripción médica <input type="checkbox"/> Receta retenida
2.4 MONOFÁRMACO / ASOCIACIÓN:		2.5 FORMA FARMACÉUTICA (CÓDIGO Y NOMBRE):
<input type="checkbox"/> Monofármaco <input type="checkbox"/> Asociación de Fármacos		
2.6 VÍA DE ADMINISTRACIÓN (CÓDIGO Y NOMBRE):		2.7 CLASE TERAPEÚTICA (CÓDIGO Y NOMBRE):
2.8 PRESENTACIÓN Y ENVASE:		
2.9 VIDA ÚTIL EN MESES:	2.10 ESTÁNDAR:	2.11 No DE ESTÁNDAR
	<input type="checkbox"/> Si aplica <input type="checkbox"/> No aplica	

3. IDENTIDAD ADMINISTRATIVA

3.1 LABORATORIO FABRICANTE		
3.1.1 NOMBRE:		3.1.2 NIT:
3.1.3 PAÍS DE FABRICACIÓN:	3.1.4 PAÍS DE ORIGEN:	3.1.5 DIRECCIÓN EXACTA:
3.1.6 TELÉFONOS:	3.1.7 FAX:	3.1.8 CORREO ELECTRÓNICO:
3.1.9 No LICENCIA SANITARIA: LS -	3.1.10 FECHA VENCIMIENTO LICENCIA:	
3.2 TITULAR DE LA SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO EN EL PAÍS		
3.2.1 NOMBRE:		3.2.2 PAÍS:
3.3 ACONDICIONADOR		
3.3.1 NOMBRE:		3.3.2 NIT:
3.3.3 PAÍS:	3.3.4 DIRECCIÓN EXACTA:	
3.3.5 No LICENCIA SANITARIA: LS -	3.3.6 FECHA VENCIMIENTO LICENCIA:	
3.4 DISTRIBUIDOR(ES): Si existe más de un distribuidor adjuntar listado consignando la misma información de esta sección.		
3.4.1 NOMBRE:		3.4.2 NIT:
3.4.3 DOMICILIO FISCAL:		
3.4.4 TELÉFONOS:	3.4.5 FAX:	3.4.6 CORREO ELECTRÓNICO:
3.4.7 No LICENCIA SANITARIA: LS -	3.4.8 FECHA VENCIMIENTO LICENCIA:	
3.5 REPRESENTANTE LEGAL / PERSONA INDIVIDUAL		
3.5.1 APELLIDOS Y NOMBRES:		3.5.2 NIT:
3.5.3 DOMICILIO FISCAL:		
3.5.4 TELÉFONOS:	3.5.5 FAX:	3.5.6 CORREO ELECTRÓNICO:



Solicitud de Registro sanitario de referencia de productos farmacéuticos

LLENAR EL FORMULARIO A MÁQUINA O EN FORMA ELECTRÓNICA SIN TACHONES NI CORRECCIONES. NO DEJAR ESPACIOS EN BLANCO

4. OBSERVACIONES

5. PROFESIONAL QUÍMICO FARMACÉUTICO RESPONSABLE

Si los datos o información contenida en esta solicitud y demás documentos que se acompañe, es errónea o falsa, es motivo de la cancelación del registro sanitario, Artículo 51, numeral 51.5 del Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines.

5.1 NOMBRE Y APELLIDOS:

5.2 COLEGIADO ACTIVO No:

5.3 DOMICILIO FISCAL:

5.4 TELÉFONOS:

5.5 FAX:

5.6 CORREO ELECTRÓNICO:

DECLARO Y JURO QUE LOS DATOS CONSIGNADOS EN EL PRESENTE EXPEDIENTE SON CIERTOS Y VERIDICOS YA QUE FUERON TOMADOS DE LOS DOCUMENTOS ORIGINALES.

5.7 FIRMA Y SELLO:

Las siguientes casillas son para uso oficial

6. DICTAMEN FINAL

6.1 RESULTADO DE TRÁMITE:

Aprobado

Reprobado

6.2 No REGISTRO ASIGNADO / RENOVADO:

6.3 FIRMA Y SELLO:



Solicitud de Registro sanitario de referencia de productos farmacéuticos

LLENAR FORMULARIO A MÁQUINA O EN FORMA ELECTRÓNICA SIN TACHONES NI CORRECCIONES. NO DEJAR ESPACIOS EN BLANCO

7. DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD (PRESENTARLOS EN ESPAÑOL)

No	Categoría de Registro: Molécula Nueva, Nuevo de principio activo conocido, Fabricación alterna, Transferecia de producción	Esp. Farm	Radiofarmaco	Homopatía	Oficiales	Suplemento	Bot/Bolalic.	Alergenos	Folio
1	Comprobante de pago por derecho de trámite (V-CC-G-001).	X	X	X	X	X	X	X	
2	Solicitud F-AS-F-04 firmada y sellada por el profesional responsable.	X	X	X	X	X	X	X	
3	Fórmula cuali-cuantitativa por unidad posológica y en unidades internacionales, firmada por el profesional responsable.	X	X	X	X	X	X	X	
4	Fórmula cuali-cuantitativa del Producto, firmada por el Profesional responsable.							X	
5	Si es importado: Certificado original de productos farmacéuticos del país de origen emitido por la autoridad competente (Tipo OMS) o certificado de libre venta vigente; en su defecto documento emitido por la Autoridad Sanitaria, donde conste que dicho producto no está sujeto a control sanitario. (Solo para Alergénos).	X	X	X	X	X	X	X	
6	El certificado original deberá demostrar que se encuentra debidamente registrado por cualquiera de las siguientes entidades: ANMAT, ANVISA, BGTD, CECMED, EMA, FDA, INVIMA, KFDA, OMS, TGA o cualquier otra considerada de referencia al momento de la adquisición.						X		
7	Si el titular de la solicitud es nacional y es fabricación por terceros: original del contrato de fabricación para terceros o copia simple del dictamen emitido por el DRCPFA.	X	X	X	X	X	X	X	
8	Si el principio activo no se encuentra en la literatura científica oficial: Literatura de aval del producto terminado.	X	X	X	X	X	X		
9	Si el acondicionador es diferente al fabricante: Certificado original vigente de Buenas Prácticas de Manufactura del acondicionador o copia simple del dictamen emitido por el departamento.	X	X	X	X	X	X	X	
10	Especificaciones del producto terminado en papel membretado de la empresa y firmado por el responsable.	X	X	X	X	X	X	X	
11	Metodología analítica del producto, de acuerdo con el reglamento vigente. (RTCA 11.03.39:06)	X	X	X	X	X	X	X	
12	Metodología analítica del producto.							X	
13	Etiquetado del empaque primario y secundario, original o sus proyectos	X	X	X	X	X	X	X	
14	Inserto o prospecto (cuando se tenga).	X	X	X	X	X	X	X	
15	Si el origen es extranjero y el ente que registra es diferente al fabricante: Documento que acredite la representación legal otorgada por el titular a la persona natural o jurídica responsable del producto a registrar, o copia simple del dictamen emitido por el DRCPFA.	X	X	X		X	X	X	
16	Estudio de estabilidad firmado por el responsable, de acuerdo a reglamento vigente. (RTCA 11.01.04:10)	X					X	X	
17	Certificado original vigente de Buenas Prácticas de Manufactura, extendido por la autoridad competente del país del fabricante o copia simple vigente del dictamen emitido por el DRCPFA. En el caso de Alergénos, es aceptada una Certificación ISO otorgada por un Organismo Autorizado.	X	X	X	X	X	X	X	
18	Protocolo resumido de fabricación.						X	X	
19	Plan de farmacovigilancia que la empresa responsable del producto va a implementar para manejo de riesgo. Cadena de frío. Manejo de desechos al ambiente.		X				X	X	
20	Estudios Preclínicos y de Biocompatibilidad.							X	
21	Resumen y Conclusiones de Estudios de Seguridad y Eficacia.							X	
22	Si el producto es biosimilar: Estudio clínico de inmunogenicidad.						X		
23	Si el producto es biosimilar: Ensayos clínicos de seguridad y eficacia	X					X		
24	Si el producto contiene albúmina: Certificado de análisis de la albúmina.						X		
25	Certificado de análisis de los estándares de principios activos.	X	X			X	X	X	
26	Estándares de acuerdo a L-AS-L-002	X	X			X	X	X	
27	Número de muestras selladas según L-AS-L-001.	X	X	X	X	X	X	X	
28	Si solicita protección de datos de prueba: presentar los ensayos clínicos completos de seguridad y eficacia.	X	X					X	
29	Si solicita protección de derechos de patente: presentar declaración jurada con acta notarial de patente vigente y certificación de patente emitida por Ministerio de Economía.	X	X				X		
30	Fotocopia del expediente para LNS (Únicamente los incisos mencionados).		1, 2, 3, 10, 11, 13, 24, 25, 26.	1, 2, 3, 10, 11, 13, 27.	1, 2, 3, 10, 11, 13, 17, 27.	1, 2, 3, 10, 11, 13, 24, 25, 26.	1, 2, 3, 10, 11, 13, 24, 25, 26.	1, 2, 3, 10, 11, 13, 24, 25, 26.	
31	Estudios de Bioequivalencia (Equivalencia Terapéutica)	X							
32	Información detallada de dispositivos de seguridad de radiación y transporte.		X						

Folder morado corresponde a transferencia de producción o fabricación alterna. Folder amarillo corresponde a producto nuevo. Folder rojo corresponde a molécula nueva.

*Presentar la papelería foliada en el orden establecido con folder (y gancho) del color correspondiente.

** Se acepta la certificación de reporte de búsqueda, que actualmente emite el Ministerio de economía en donde consta si existe patente otorgada en trámite o la información obtenida en base de datos de productos con protección de patente del MSPAS.

Cuando se mencione original, puede sustituirse por una fotocopia legalizada notarialmente en original (exceptuando el CVL). Aquellos documentos expedidos en el extranjero deben cumplir con los requerimientos legales. Los escritos en idioma distinto al español deben ser traducidos por traductor jurado autorizado en Guatemala (Artículo 37 ley del Organismo Judicial).



Instructivo de llenado para la Solicitud de registro sanitario de referencia de productos farmacéuticos

LLENAR EL FORMULARIO A MÁQUINA O EN FORMA ELECTRÓNICA SIN TACHONES NI CORRECCIONES. NO DEJAR ESPACIOS EN BLANCO


1. TIPIFICACIÓN DE TRÁMITE

1.1 FECHA DE PRESENTACIÓN:	La autoridad sanitaria, colocará la fecha en la que se está presentando la solicitud.
1.2 No DE 63-A:	Número de recibo 63-A otorgado por la Ventanilla de Servicios del Ministerio de Salud, al presentar el comprobante de pago del arancel de registro sanitario. Este dato puede ser llenado a mano.
1.3 TIMBRE FARMACÉUTICO QUÍMICO:	Pegar el timbre profesional adquirido en el colegio profesional y colocar el sello profesional encima del timbre.
1.4 ORIGEN:	Marcar en la casilla correspondiente el origen del producto que se desea registrar, nacional o extranjero.
1.5 ENTE QUE REGISTRA:	Marcar la casilla del ente que está registrando el producto.
1.6 MODALIDAD DE FABRICACIÓN:	Marcar la forma en que se fabrica el producto. Si el origen es nacional puede ser fabricación local o fabricación local por terceros. Si el origen es extranjero puede ser importación producto terminado envasado, importación producto semiprocésado, importación a granel para envasar, importación extranjera por terceros. Fabricación local es la fabricación de productos elaborados por un laboratorio nacional para el mismo. Fabricación local por terceros es la fabricación de productos elaborados por un laboratorio nacional para otra persona natural o jurídica. Importación de producto terminado es cuando el producto ya está en su envase definitivo, rotulado y listo para ser distribuido y comercializado conforme a la legislación vigente. Importación de producto semiprocésado es importación de producto que aún no ha terminado su proceso de fabricación. (Ej granulado listo para encapsular o concentrado de un producto pendiente de adicionar agua para su aforo). Importación a granel es cuando el producto se encuentra en su forma farmacéutica definitiva o en su envase primario y que aún no ha sido acondicionado en los empaques definitivos de distribución y comercialización. Fabricación extranjera por terceros, es el contrato de fabricación entre el titular del producto (en Guatemala), y el fabricante (en cualquier país del mundo).

2. IDENTIDAD TÉCNICA

2.1 NOMBRE DEL PRODUCTO:	Colocar el nombre comercial del producto de acuerdo a empaques y documentos presentados, de acuerdo a normativa 21-2002.
2.2 TIPO DE PRODUCTO:	Marcar sólo la casilla correspondiente al tipo de producto farmacéutico que se desea inscribir: de especialidad farmacéutica, producto de suplemento dietético, ofical, biológico u homeopático. Producto de especialidad farmacéutica son los medicamentos preparados en un laboratorio y autorizado oficialmente para ser despachado con un nombre comercial o Denominación Común Internacional. Producto de suplemento dietético y sus sinónimos complemento alimenticio, suplemento nutritivo, suplemento nutricional, es la sustancia o mezcla de sustancia destinados a complementar los nutrientes presentes normalmente en los alimentos. En un sentido amplio estas sustancias, pueden ser vitaminas, minerales, aminoácidos, hierbas u otras sustancias o extractos de origen vegetal e incluso animal (extractos de glándulas) aún cuando su valor nutritivo no haya sido comprobado. En un sentido estricto, un suplemento dietético deja de ser considerado como tal y adquiere la categoría de medicamento cuando en su rotulación se establece que está destinado a prevenir, tratar o curar cualquier enfermedad. Producto ofical , es el producto farmacéutico elaborado en las farmacias y laboratorios conforme a la farmacopea ofical. Producto biológico , es el producto farmacéutico de origen biológico y sustancias análogas semisintéticas, cuya potencia o inocuidad no pueden ser evaluadas sólo con análisis químicos y físicos. Producto homeopático , es el producto farmacéutico que emplean microdosis de extractos de plantas, minerales y animales. Producto Radiofármaco , es cualquier producto preparado con finalidad terapéutica o diagnóstica que contenga uno o más radionúclidos (isótopos radioactivos).
2.3 MODALIDAD DE VENTA:	Marcar la casilla correspondiente si el producto es venta libre o prescripción médica o receta retenida. Producto de venta libre es la especialidad farmacéutica autorizada para comercializarse sin prescripción médica y que puede ser objeto de publicidad o promoción por medios masivos. Producto de prescripción medica es el autorizado para comercializarse bajo el amparo de una receta médica. Los de receta retenida son los productos estupefacientes y psicotrópicos prescritos por un médico cuya receta deberá ser retenida en la farmacia para poder despacharse al consumidor.
2.4 MONOFÁRMACO/ASOC:	Marcar la casilla correspondiente para identificar si tiene un ingrediente activo (monofármaco) o tiene varios ingredientes activos (asociación de fármacos).
2.5 FORMA FARMACÉUTICA:	Declarar el código y descripción de la forma farmacéutica de acuerdo a las características del producto, llenar en base al listado de formas farmacéuticas (F-AS-L-001).
2.6 VÍA DE ADMINISTRACIÓN:	Declarar el código y descripción de la vía de administración del producto, llenar en base al listado de vías de administración (F-AS-L-003).
2.7 CLASE TERAPEÚTICA:	Declarar el código y descripción de la clase terapéutica de acuerdo a las características del producto, llenar en base al listado de clases terapéuticas (F-AS-L-002).
2.8 PRESENTACIÓN Y ENVASE:	Declarar tipo y material del envase específico primario con el contenido neto de acuerdo a las unidades internacionales de medida.
2.9 VIDA ÚTIL EN MESES:	Marcar la casilla correspondiente, indicando si aplica o no aplica estándar.


**ANEXO 3 : Listagem de documentação para pedido de AIM
no México**

	COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA	Hoja 1 de 2
	DIRECCIÓN EJECUTIVA DE AUTORIZACIÓN DE PRODUCTOS Y ESTABLECIMIENTOS	
	INDICE DE LA DOCUMENTACIÓN PARA INGRESO DE SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO PARA GENÉRICOS	

Color asignado: Rosa

DOCUMENTACIÓN / INFORMACIÓN	FOLIO EN QUE SE ENCUENTRA
MODULO I. INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA Y LEGAL	
1.1. Comprobante de pago de derechos	
1.2. Licencia sanitaria	
1.3. Aviso de responsable sanitario	
1.4. Proyectos de etiqueta (Marbetes)	
1.5. Instructivo	
1.6. Información para prescribir en su versión amplia	
1.7. Información para prescribir en su versión reducida	
1.8. Certificado de buenas prácticas de fabricación del (os) establecimiento (s) fabricante (s) del (os) fármaco (s)	
1.9. Certificado de buenas prácticas de fabricación del (os) establecimiento (s) fabricante (s) del medicamento.	
1.10. Certificado de buenas prácticas de fabricación del (os) establecimiento (s) fabricante (s) del diluyente (si aplica)	
1.11. Para medicamentos de fabricación extranjera, además de lo anterior:	
1.11.1. Certificado de Libre Venta o equivalente	
1.11.2. Carta de representación	
1.12. Denominación distintiva (comercial)	
1.13. Información patente del (os) fármaco (s)	
1.14. Información de la modalidad de eliminación de requisito de planta (en territorio nacional, si aplica).	
1.14.1. Licencia, certificado que acredite que la empresa cuenta con permiso para fabricar	
1.14.2. Certificado de buenas prácticas de fabricación para maquiladores nacionales o extranjeros	
1.14.3. Documento que acredite al representante legal en México.	
1.14.4. Unidad de Farmacovigilancia reconocida por el CNFV	
1.14.5. Licencia sanitaria del maquilador si procede	
1.14.6. Licencia de acondicionamiento del acondicionador secundario si procede	
1.14.7. Aviso de funcionamiento del distribuidor (medicamentos no controlados)	
1.14.8. Convenio con tercero autorizado para análisis (cuando el importador o representante legal no es filial)	
MODULO II. INFORMACIÓN DE CALIDAD	
2.1. Fármaco (Que integra el medicamento y el diluyente si aplica)	
2.1.1. Información de fabricación	
2.1.2. Información general	
2.1.3. Control del fármaco	
2.1.3.1. Especificaciones con su justificación	
2.1.3.2. Monografía	
2.1.3.3. Métodos analíticos	
2.1.3.4. Validación de métodos analíticos	
2.1.3.5. Certificado analítico	
2.1.4. Información del sistema contenedor-cierre	
2.1.5. Estabilidad	
2.1.5.1. Informe de estabilidad	
2.2. Aditivos (del medicamento y diluyente si aplica)	
2.2.1. Control de los aditivos	
2.2.1.1. Monografía	
2.2.1.2. Especificaciones	

La información contenida en el presente documento es de carácter informativo, más no limitativo. Por lo que la COFEPRIS podrá solicitar mayor información a fin de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los insumos para la salud

 <small>Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios</small>	COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA	Hoja 2 de 2
	DIRECCIÓN EJECUTIVA DE AUTORIZACIÓN DE PRODUCTOS Y ESTABLECIMIENTOS	
	INDICE DE LA DOCUMENTACIÓN PARA INGRESO DE SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO PARA GENÉRICOS	

2.2.1.3. Función de los aditivos	
2.2.1.4. Métodos analíticos	
2.2.1.5. Validación de los métodos que no sean farmacopeicos	
2.2.1.6. Certificados analíticos	
2.2.2. Aditivos nuevos: Información de seguridad de uso.	
2.3. Producto terminado (medicamento y diluyente si aplica)	
2.3.1. Desarrollo farmacéutico	
2.3.2. Fórmula cuali-cuantitativa	
2.3.3. Información de fabricación	
2.3.3.1. Descripción del proceso de fabricación	
2.3.3.2. Diagrama de flujo del proceso	
2.3.3.3. Controles en proceso	
2.3.3.4. Carátulas de las ordenes de producción/acondicionamiento	
2.3.4. Controles del producto terminado.	
2.3.4.1. Monografía	
2.3.4.2. Especificaciones	
2.3.4.3. Métodos analíticos	
2.3.4.4. Validación de los métodos de análisis cuando no sean farmacopeicos	
2.3.4.5. Certificados analíticos	
2.3.4.6. Método analítico, referencia y resultados de las pruebas de hermeticidad o la que aplique	
2.3.5. Estudios de estabilidad	
2.3.5.1. Protocolo de estabilidad	
2.3.5.2. Resultados tabulados	
2.3.5.3. Evidencia analítica generada al inicio y final del estudio	
2.3.5.4. Estudio de estabilidad de la mezcla	
2.3.5.5. Conclusiones	
2.3.6. Sistema contenedor cierre.	
2.3.6.1. Descripción y capacidad del envase primario	
2.3.6.2. Descripción y capacidad del envase secundario	
2.3.6.3. Descripción y capacidad de dispositivos anexos	
MÓDULO III. BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA	
3.1. TIPO DE PRUEBA(seleccione): <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> A(3) <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C	
3.1.1. Tamaño de partícula	
3.1.2. Orden de producción de los lotes de prueba	
3.1.3. Certificado analítico del medicamento de referencia y de prueba	
3.1.4. Perfiles de disolución	
3.1.5. Validación del método analítico	
3.1.6. Resultados y conclusiones del estudio	

La información contenida en el presente documento es de carácter informativo, más no limitativo. Por lo que la COFEPRIS podrá solicitar mayor información a fin de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los insumos para la salud

ANEXO 4: Conteúdo de um CPP

Deliberação n.º 2123/2001, de 28 de Outubro

(DR, 2.ª série, n.º 278, de 30 de Novembro de 2001)

**Certificado de medicamento de acordo com o formato recomendado pela
Organização Mundial de Saúde**

O sistema de certificação da Organização Mundial de Saúde da qualidade dos produtos farmacêuticos em circulação no comércio internacional, e adoptado pelos seus Estados-Membros, é um instrumento administrativo que requer a certificação da informação sobre medicamentos, que consta do respectivo certificado, por parte da autoridade competente do país exportador, após solicitação de um agente comercial interessado.

A autoridade certificadora é responsável por assegurar a autenticidade dos dados certificados, bem como dos anexos submetidos como complemento ao pedido de certificação.

Assim, o conselho de administração do INFARMED, reunido a 29 de Outubro de 2001, delibera autorizar a emissão de certificados de medicamentos segundo o formato recomendado pela Organização Mundial de Saúde, de acordo com modelo em anexo.

28 de Outubro de 2001. - O Conselho de Administração: *Miguel Andrade*, presidente - *Rogério Gaspar*, vice-presidente - *Vasco Maria*, vice-presidente - *Emilia Alves*, vogal.

**Certificado de um medicamento ⁽¹⁾
Certificate of a pharmaceutical product ⁽¹⁾**

Este certificado está de acordo com o formato recomendado pela Organização Mundial de Saúde para um medicamento. (Notas explicativas em anexo.)

This certificate conforms to the format recommended by the World Health Organisation for a pharmaceutical product. (Explanatory notes attached.)

Número do certificado: XXXX/CM/200X.

Number of certificate:

País exportador (certificador): Portugal.

Exporting (certifying) country:

País importador (requerente): ...

Importing (requesting) country: ...

1 - Nome e forma farmacêutica do medicamento: ...

Name and pharmaceutical form of the product: ...

1.1 - Substância(s) activa(s)⁽²⁾ e quantidade(s) por dose unitária ou unidade de volume⁽³⁾: ...

Active substance(s) ⁽²⁾ and amount(s) per unit dose or unit volume ⁽³⁾: ...

Para a composição completa, incluindo excipientes, v. anexo⁽⁴⁾.

For complete composition including excipients, see attached ⁽⁴⁾.

1.2 - Este medicamento está autorizado a ser comercializado no país exportador⁽⁵⁾? Sim/Não.

Is this product licensed to be placed on the market for use in the exporting country ⁽⁵⁾? Yes/No.

1.3 - Este medicamento está de facto a ser comercializado no país exportador?
Sim/Não/Desconhece-se.

Is this product actually on the market in the exporting country? Yes/No/Not known.

Se a resposta a 1.2 é sim, continuar com a secção 2-A e omitir a secção 2-B.

Se a resposta a 1.2 é não, omitir a secção 2-A e continuar com a secção 2-B ⁽⁶⁾.

If the answer to 1.2 is yes, continue with section 2-A and omit section 2-B.

If the answer to 1.2 is no, omit section 2-A and continue with section 2-B ⁽⁶⁾.

2-A.1 - Número(s) de registo (embalagem) ⁽⁷⁾ do medicamento e data de autorização: ...

Package number(s) ⁽⁷⁾ and date of issue: ...

2-A.2 - Titular da autorização de introdução no mercado (nome e morada): ...

Product licence holder (name and address): ...

2-A.3 - Estatuto do titular da autorização de introdução no mercado ⁽⁸⁾: a) b) c).

Status of the product licence holder ⁽⁸⁾:

2-A.3.1 - Para as categorias (b) e (c) o nome e morada do fabricante que produz a forma farmacêutica é ⁽⁹⁾ ...

For categories (b) and (c) the name and address of the manufacturer producing the pharmaceutical form is ⁽⁹⁾ ...

2-A.4 - O relatório de avaliação encontra-se em anexo ⁽¹⁰⁾? Sim/Não.

Is the assessment report appended ⁽¹⁰⁾? Yes/No.

2-A.5 - As informações sobre o medicamento oficialmente aprovadas, que se encontram em anexo, estão completas e de acordo com a autorização de introdução no mercado ⁽¹¹⁾? Sim/Não/Não disponibilizado.

Is the attached, officially approved product information complete and consonant with the licence ⁽¹¹⁾? Yes/No/Not provided.

2-A.6 - Requerente do certificado, se diferente do titular da autorização de introdução no mercado (nome e morada) ⁽¹²⁾: ...

Applicant for the certificate, if different from licence holder (name and address) ⁽¹²⁾: ...

2-B.1 - Requerente do certificado (nome e morada): ...

Applicant for the certificate (name and address): ...

2-B.2 - Estatuto do requerente ⁽⁸⁾: a) b) c).

Status of the applicant ⁽⁸⁾:

2-B.2.1 - Para as categorias (b) e (c), o nome do fabricante que produz a forma farmacêutica é ⁽⁹⁾ ...

For categories (b) and (c) the name and address of the manufacturer producing the pharmaceutical form is ⁽⁹⁾ ...

2-B.3 - Por que é que não existe autorização de introdução no mercado? Não necessária/Não solicitada/Em avaliação/Indeferida.

Why is a marketing authorisation lacking? Not required/Not requested/Under consideration/Refused.

2-B.4 - Comentários ⁽¹³⁾: ...

Remarks ⁽¹³⁾ ...

3 - A autoridade certificadora efectua inspecções periódicas ao local de fabrico em que se produz a forma farmacêutica? Sim/Não/Não aplicável ⁽¹⁴⁾. Se não ou não aplicável, prosseguir para a questão 4.

Does the certifying authority arrange for periodic inspections of the manufacturing site in which the pharmaceutical form is produced? Yes/No/Not applicable ⁽¹⁴⁾. If no or not applicable, proceed to question 4.

3.1 - Periodicidade das inspecções de rotina (anos): ...

Periodicity of routine inspections (years): ...

3.2 - O fabrico deste tipo de forma farmacêutica foi inspeccionado? Sim/Não.

Has the manufacture of this type of pharmaceutical form been inspected? Yes/No.

3.3 - As instalações e os procedimentos cumprem as boas práticas de fabrico, de acordo com o recomendado pela Organização Mundial de Saúde ⁽¹⁵⁾? Sim/Não/Não aplicável ⁽¹⁴⁾.

Do the facilities and operations conform to GMP as recommended by the World Health Organization ⁽¹⁵⁾? Yes/No/Not applicable ⁽¹⁴⁾.

4 - As informações apresentadas pelo requerente satisfazem a autoridade certificadora em todos os aspectos de fabrico do medicamento ⁽¹⁶⁾? Sim/Não. Se não, justificação: ...

Does the information submitted by the applicant satisfy the certifying authority on all aspects of the manufacture of the product undertaken by another party ⁽¹⁶⁾? Yes/No. If no, explanation: ...

Morada da autoridade certificadora: ...

Address of the certifying authority: ...

Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED).

Parque de Saúde de Lisboa, Avenida do Brasil, 53, 1749-004 Lisboa, Portugal.

Telefone (Telephone) - +351217981000.

Fax - +351217987339.

E-mail – infarmed@infarmed.pt.

Nome da pessoa autorizada: ...

Name of authorised person: ...

Assinatura: ...

Signature: ...

Carimbo e data: ...

Stamp and date: ...

Notas explicativas

Explanatory notes

⁽¹⁾ Este certificado, cujo formato cumpre as recomendações da OMS, descreve a situação no país exportador de um medicamento e do requerente que solicita o certificado à data da sua emissão. Cada certificado refere-se a uma única apresentação porque o fabrico e a informação aprovada pode diferir para diferentes formas farmacêuticas e dosagem.

⁽¹⁾ *This certificate, which is in the formal recommended by WHO, establishes the status of the medicinal product and of the applicant for the certificate in the exporting*

country at the time of issue. It is for a single product at a given point in time since manufacturing arrangements and approved information for different pharmaceutical forms and different strengths can vary.

(²) Sempre que possível utiliza-se a Denominação Comum Internacional (DCI) ou outra denominação não patenteada.

(²) *Whenever possible, International Non proprietary Names (INN) or national non proprietary names are used.*

(³) A composição completa da forma farmacêutica encontra-se em anexo.

(³) *The formula (complete composition) of the pharmaceutical form is appended.*

(⁴) A composição qualitativa e quantitativa completa é fornecida se o titular da autorização de introdução no mercado (registo) o permitir.

(⁴) *The details of quantitative composition are attached but their provision is subject to the agreement of the marketing authorisation holder.*

(⁵) Quando aplicável, juntam-se informações sobre condições ou restrições à venda, distribuição, ou utilização do medicamento que se aplicam no país exportador.

(⁵) *When applicable, details are appended of any conditions or restrictions applied to the supply and use of the product that is entered into the marketing authorisation.*

(⁶) As secções 2-A e 2-B excluem-se reciprocamente.

(⁶) *Sections 2-A and 2-B are mutually exclusive.*

(⁷) Indicar, quando aplicável, se a autorização de introdução no mercado é condicionada ou se o medicamento ainda não está aprovado.

(⁷) *Indicated, when applicable, if the marketing authorisation has been granted under exceptional circumstances or if the product has not yet been approved.*

(⁸) A pessoa responsável pela introdução no mercado:

- a) Fabrica a forma farmacêutica;
- b) Embala e ou rotula uma forma farmacêutica fabricada por outra empresa; ou
- c) Não realiza nenhuma das operações acima mencionadas.

(⁸) *The person responsible for placing the product on the market:*

- a) *Manufactures the pharmaceutical form;*
- b) *Packages and or labels a pharmaceutical form manufactured by an independent company; or*
- c) *Is involved in none of the above.*

(⁹) Esta informação só pode ser fornecida com o consentimento do titular da autorização de introdução no mercado ou, em caso de medicamentos sem autorização, do requerente. A ausência de informação nesta secção (2-A.3.1) indica que a parte correspondente não permitiu a sua inclusão. Note-se que a informação sobre o local de fabrico é parte integrante da autorização de introdução no mercado. Se este for alterado, a autorização de introdução no mercado tem de ser actualizada ou deixará de ser válida.

⁹⁾ *This information can only be provided with the consent of the marketing authorisation holder or, in the case of non-registered products, the applicant. Non-completion of this section (2-A.3.1) indicates that the party concerned has not agreed to inclusion of this information. It should be noted that information concerning the site of production is part of the marketing authorisation. If the production site is changed, the marketing authorisation has to be updated or it is no longer valid.*

¹⁰⁾ Refere-se ao documento que constitui a base técnica sobre a qual o medicamento foi autorizado.

¹⁰⁾ *This refers to the document that summarises the technical basis on which the product has been authorised.*

¹¹⁾ Refere-se às informações sobre o medicamento que fazem parte da autorização de introdução no mercado, tais como o resumo das características do medicamento (RCM).

¹¹⁾ *This refers to the product information which forms a part of the marketing authorisation, such as the summary of product characteristics (SPC).*

¹²⁾ Neste caso, é necessário que o titular da autorização de introdução no mercado autorize que se emita o certificado. O requerente do certificado deve obter essa autorização e fornecê-la ao INFARMED.

¹²⁾ *In this circumstance, permission for issuing the certificate is required from the marketing authorisation holder. This permission has to be provided to the INFARMED by the applicant.*

¹³⁾ Indicar qual a razão porque o medicamento não possui autorização de introdução no mercado:

- a) O medicamento foi desenvolvido exclusivamente para tratar doenças - sobretudo tropicais - não são endémicas no país exportador;
- b) O medicamento foi reformulado para melhorar a sua estabilidade em clima tropical;
- c) O medicamento foi reformulado para excluir excipientes que não são aceites no país importador;
- d) O medicamento foi reformulado para respeitar limites máximos diferentes para uma substância activa;
- e) Outra razão, justificada.

¹³⁾ *Indicate the reason why the medicinal product does not have a marketing authorisation:*

- a) *The product has been developed exclusively for the treatment of conditions - particularly tropical diseases - not endemic in the exporting country;*
- b) *The product has been reformulated with a view to improving its stability under tropical conditions;*
- c) *The product has been reformulated to exclude excipients not approved for use in medicinal products in the country of import;*
- d) *The product has been reformulated to meet a different maximum dosage limit for an active substance;*
- e) *Any other reason, as specified.*

(¹⁴) "Não aplicável" significa que o fabrico tem lugar num país diferente do que emite o certificado e a inspecção é da responsabilidade da autoridade do país de fabrico.

(¹⁴) *"Not applicable" means the manufacture is taking place in a country other than that issuing the certificate and inspection is conducted under the aegis of the country of manufacture.*

(¹⁵) Os requisitos para as boas práticas de fabrico e o controlo de qualidade de medicamentos mencionados no certificado são os incluídos no 32.º relatório do Comité de Peritos da OMS em Especificações de Preparações Farmacêuticas (WHO Technical Report Series, no. 823, 1992, annex 1). Recomendações específicas para produtos biológicos foram preparadas pelo Comité de Peritos da OMS em Padrões Biológicos (WHO Technical Report Series, no. 822, 1992, annex 1).

(¹⁵) *The requirements for good practices in the manufacture and quality control of medicinal products referred to in the certificate are those included in the thirty-second report of the Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (WHO Technical Report Series, no. 823, 1992, annex 1). Recommendations specifically applicable to biological products have been formulated by the WHO Expert Committee on Biological Standardization (WHO Technical Report Series, no. 822, 1992, annex 1).*

(¹⁶) Esta parte completa-se quando o titular da autorização de introdução no mercado ou o requerente do certificado pertencem aos casos b) e c) da nota (nota 8) acima indicada. É particularmente importante quando empresas estrangeiras intervêm no fabrico. Nestes casos, o requerente deve fornecer à autoridade certificadora todas as informações que permitam identificar os fabricantes responsáveis por cada etapa da produção da forma farmacêutica, e o grau e tipo de controlo que eventualmente se efectue sobre estes.

(¹⁶) *This section is to be completed when the marketing authorisation holder or applicant conforms to status b) or c) as described in note (nota 8) above. It is of particular importance when foreign contractors are involved in the manufacture of the product. In these circumstances the applicant should supply the certifying authority with information to identify the contracting parties responsible for each stage of manufacture of the pharmaceutical form, and the extent and nature of any controls exercised over each of these parties.*