

la Superintendencia Nacional de Salud, de considerarlo pertinente, ante un conflicto derivado de la ejecución e interpretación de los contratos o convenios suscritos.

#### Artículo 10.- Gobierno Corporativo

Las IAFAS Públicas que cumplan con los principios del Buen Gobierno Corporativo, de acuerdo a los lineamientos señalados por SUSALUD en el ámbito de su competencia, podrán acceder a los incentivos que establezca dicha Superintendencia, así como a las circunstancias atenuantes para la graduación de sanción dispuestas en el Reglamento de Infracciones y Sanciones de SUSALUD, aprobado por Decreto Supremo N° 031-2014-SA.

#### Artículo 11.- Sistema de Control Interno

Las IAFAS Públicas remitirán a SUSALUD, copia del informe de implementación o del informe de autoevaluación sobre el funcionamiento del Sistema de Control Interno de las Entidades del Estado, dentro de los cinco (5) días hábiles siguientes a su presentación ante el Órgano de Control Institucional (OCI) respectivo, para el desarrollo de las acciones que correspondan a SUSALUD en su ámbito de competencia, en concordancia con la normatividad vigente.

### SUB CAPÍTULO I

#### INTEGRACIÓN VERTICAL

#### Artículo 12.- Adecuación Contable

Las IAFAS Públicas que brinden mediante infraestructura propia servicios de salud ofertados en sus planes de salud y que utilicen el Plan Contable General Empresarial deben diferenciar contablemente las transacciones concernientes a las actividades de la IAFAS de aquellas correspondientes a sus IPRESS.

Las IAFAS Públicas deben detallar en sus registros correspondientes a su actividad como IAFAS, la dinámica contable de las transacciones de sus activos, pasivos, gastos e ingresos, mediante códigos específicos creados en el catálogo de su Plan de Cuentas.

Para el caso de IAFAS Públicas que utilicen el Plan Contable Gubernamental deben solicitar la autorización correspondiente a la Dirección General de Contabilidad Pública para implementar lo dispuesto en el párrafo precedente.

Las IAFAS Públicas presentarán mensualmente a SUSALUD el contenido que se detalla a continuación:

1. Estados Financieros mensuales.
2. Notas a los Estados Financieros (sólo para el primer semestre) debidamente comentada, describiendo la naturaleza de las cuentas contables y las transacciones que originaron las variaciones más significativas en los saldos.
3. Balance constructivo o comprobación mensual a nivel de subcuentas que refleje las diferentes transacciones de la dinámica contable concerniente a las actividades de la IAFAS Pública.

Adicionalmente, las IAFAS Públicas presentarán a SUSALUD copia de sus estados financieros auditados por auditores externos designados por la Contraloría General de la República al mes siguiente de su realización.

#### DISPOSICIONES COMPLEMENTARIAS FINALES

##### Primera.- Presentación de Información

Las IAFAS públicas deberán adecuarse a lo dispuesto por los artículos 7 y 12 de la presente norma, en un plazo máximo de dos años de su entrada en vigencia.

Las IAFAS públicas remitirán a SUSALUD su plan de adecuación a los artículos 7 y 12 de la presente norma, dentro de los primeros 120 días de su vigencia. SUSALUD supervisará el cumplimiento de dicho plan de adecuación.

La implementación del plan de adecuación no exonera a las IAFAS públicas de su obligación para presentar la información que solicite SUSALUD en el ejercicio de sus funciones.

##### Segunda.- Contratación de IPRESS

Los clausulados mínimos, de los contratos o convenios entre las IAFAS públicas con las IPRESS públicas, privadas o mixtas, son regulados por SUSALUD.

Los procedimientos de contratación o convenios se rigen, en lo que corresponda, por los Decretos Legislativos N° 1159, 1163, 1166, 1167, 1173, 1174 y 1175, la Ley de Contrataciones del Estado, sus reglamentos y normas complementarias aplicables.

##### Tercera.- Financiamiento

La implementación de lo dispuesto en el presente Decreto Supremo se financia con cargo al presupuesto institucional de las entidades involucradas y sin demandar recursos adicionales al Tesoro Público.

1350195-1

## Decreto Supremo que modifica el artículo 103 del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios y aprueba el Reglamento que regula la Presentación y Contenido de los Documentos requeridos en la Inscripción y Reinscripción de Productos Biológicos: Productos Biotecnológicos

DECRETO SUPREMO  
N° 011-2016-SA

EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA

CONSIDERANDO:

Que, la Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios define y establece los principios, normas, criterios y exigencias básicas sobre estos productos y dispositivos de uso en seres humanos, en concordancia con la Política Nacional de Salud y la Política Nacional de Medicamentos;

Que, el artículo 5 de la precitada Ley dispone que la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) es la entidad responsable de proponer políticas y, dentro de su ámbito, normar, regular, evaluar, ejecutar, controlar, supervisar, vigilar, auditar, certificar y acreditar en temas relacionados a lo establecido en dicha norma legal;

Que, el numeral 6) del artículo 3 del Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud establece que el Ministerio de Salud es competente en productos farmacéuticos y sanitarios, dispositivos médicos y establecimientos farmacéuticos;

Que, el artículo 4 de la precitada Ley, establece que el Sector Salud está conformado por el Ministerio de Salud, como organismo rector, las entidades adscritas a él y aquellas instituciones públicas y privadas de nivel nacional, regional y local, y personas naturales que realizan actividades vinculadas a las competencias establecidas en dicha Ley, y que tiene impacto directo o indirecto en la salud, individual o colectiva;

Que, asimismo, los literales a) y b) del artículo 5 del Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, señala que son funciones rectoras del Ministerio de Salud, formular, planear, dirigir, coordinar, ejecutar, supervisar y evaluar la política nacional y sectorial de Promoción de la Salud, Prevención de Enfermedades, Recuperación y Rehabilitación en Salud, bajo su competencia, aplicable a todos los niveles de gobierno; así como dictar normas y lineamientos técnicos para la adecuada ejecución y supervisión de las políticas nacionales y sectoriales, entre otros;

Que, el artículo 103 del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, aprobado por Decreto Supremo N° 016-2011-SA dispone que los productos biológicos incluyen: vacunas, alérgenos, antígenos, hormonas, citoquinas, derivados de plasma, inmunoglobulinas, sueros inmunes, anticuerpos, productos de fermentación (incluyendo los elaborados por tecnología recombinante), entre otros;

Que, el artículo 104 del precitado Reglamento establece los requisitos que los interesados deben presentar a efecto de solicitar la inscripción y reinscripción en el registro sanitario de los productos biológicos, disponiendo, además, que la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios establece los detalles particulares respecto de la presentación y contenido de los documentos requeridos, según el tipo de producto biológico;

Que, en concordancia con los Decretos Leyes N°s. 25629 y 25909, así como el artículo 1 del Decreto Supremo N° 149-2005-EF, que dicta disposiciones reglamentarias al Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio en el ámbito de bienes y al Acuerdo General sobre el Comercio de Servicios, en el ámbito de servicios, de la Organización Mundial del Comercio, estipula que los trámites o requisitos que afecten de alguna manera la libre comercialización interna o la exportación o importación de bienes o servicios podrán aprobarse únicamente mediante Decreto Supremo refrendado por el Ministro de Economía y Finanzas y por el del Sector involucrado;

De conformidad con lo establecido en el inciso 3 del artículo 118 de la Constitución Política del Perú, el Decreto Ley N° 25629, el Decreto Ley N° 25909 y la Ley N° 29158, Ley Orgánica del Poder Ejecutivo;

DECRETA:

**Artículo 1.- Modificación del artículo 103 del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios**

Modifíquese el artículo 103 del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, aprobado por Decreto Supremo N° 016-2011-SA, conforme al siguiente detalle:

**\*Artículo 103.- De los productos biológicos**

El producto biológico contiene una sustancia biológica la cual se produce o se extrae a partir de una fuente biológica y que necesita, para su caracterización y determinación de su calidad, una combinación de ensayos físico-químicos y biológicos junto con el proceso de producción y su control.

Los productos biológicos incluyen:

a) Inmunológicos: vacunas, sueros y alérgenos,  
b) Derivados de sangre humana y plasma humano;  
c) Productos obtenidos por procedimientos biotecnológicos (productos biotecnológicos), tales como:

- Técnica del ADN recombinante;  
- Técnicas de anticuerpos monoclonales e hibridoma;  
- Otros métodos que la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) determine de acuerdo al avance de la ciencia;

d) Otros productos biológicos\*.

**Artículo 2.- Aprobación**

Apruébese el Reglamento que regula la Presentación y Contenido de los Documentos requeridos en la Inscripción y Reinscripción de Productos Biológicos: Productos Biotecnológicos, que consta de dos (2) Títulos, ocho (8) Artículos, una (1) Disposición Complementaria Final, seis (6) Disposiciones Complementarias Transitorias y tres (3) Anexos, que forma parte del presente Decreto Supremo.

**Artículo 3.- Publicación**

Publíquese el presente Decreto Supremo y el Reglamento que regula la Presentación y Contenido de los Documentos requeridos en la Inscripción y Reinscripción de Productos Biológicos: Productos Biotecnológicos, en el Diario Oficial "El Peruano", así como en el Portal del Estado Peruano ([www.peru.gob.pe](http://www.peru.gob.pe)) y en el Portal Institucional del Ministerio de Salud ([www.minsa.gob.pe](http://www.minsa.gob.pe)).

**Artículo 4.- Refrendo**

El presente Decreto Supremo es refrendado por el Ministro de Economía y Finanzas y el Ministro de Salud.

Dado en la Casa de Gobierno, en Lima, a los veintiséis días del mes de febrero del año dos mil dieciséis.

OLLANTA HUMALA TASSO

Presidente de la República

ALONSO SEGURA VASI

Ministro de Economía y Finanzas

ANÍBAL VELÁSQUEZ VALDIVIA

Ministro de Salud

**REGLAMENTO QUE REGULA LA PRESENTACIÓN Y CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS REQUERIDOS EN LA INSCRIPCIÓN Y REINSCRIPCIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS: PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS**

**TÍTULO I**

**DISPOSICIONES GENERALES**

**Artículo 1.- Objeto**

El presente Reglamento tiene por objeto:

1.1 Establecer las normas que regulen la presentación de los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de los productos biológicos: productos biotecnológicos.

1.2 Establecer la información que deben contener los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de los productos biológicos: productos biotecnológicos.

**Artículo 2.- Definiciones**

Para efectos del presente Reglamento, se adoptan las siguientes definiciones:

1. **Documento Técnico Común (CTD):** Describe la organización de la información de eficacia, seguridad y calidad en un expediente (dossier) de productos biológicos: productos biotecnológicos, el cual está estructurado en módulo 1 (información administrativa), módulo 2 (resúmenes), módulo 3 (calidad), módulo 4 (reporte de estudios no clínicos) y módulo 5 (reporte de estudios clínicos), de acuerdo a lo establecido por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).

2. **Inmunogenicidad:** La capacidad de una sustancia para desencadenar una respuesta o reacción inmunitaria.

3. **Intermedios:** Es un material producido durante el proceso de manufactura que no es el ingrediente Farmacéutico Activo - IFA o el producto terminado pero para quien manufactura es crítico para una producción exitosa del IFA o producto terminado. Generalmente, un intermedio será cuantificable y sus especificaciones serán establecidas para determinar el completo éxito de la etapa de manufactura antes de continuar el proceso de fabricación. Éste incluye material que puede someterse a otra modificación molecular o ser realizada durante un período prolongado antes del procesamiento adicional.

4. **Impurezas:** Cualquier componente presente en el IFA o producto terminado que no sea el producto deseado, una sustancia relacionada con el producto o el excipiente, incluyendo componentes amortiguadores. Puede estar relacionado con el proceso de manufactura o con el producto.

5. **Productos biotecnológicos:** Aquellos productos biológicos que son obtenidos por procedimientos biotecnológicos, tales como:

a) Técnica del ADN recombinante.  
b) Técnica de anticuerpos monoclonales e hibridoma.  
c) Otros métodos que la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) determine de acuerdo al avance de la ciencia.

**6. Reproceso:** Es someter a la totalidad o parte de un lote de un producto biotecnológico en proceso, proceso intermedio o producto a granel de un único lote a una etapa previa en el proceso de manufactura validado debido al incumplimiento de especificaciones predeterminadas. Se han previsto procedimientos de reprocesamiento ya que ocasionalmente son necesarios para los productos biológicos y, en tales casos, son validados y aprobados previamente como parte de la autorización de comercialización.

#### Artículo 3.- Ambito de aplicación

Las disposiciones contenidas en el presente Reglamento son de cumplimiento obligatorio por los administrados y titulares de registro sanitario que en los procedimientos administrativos seguidos ante la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) como Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) soliciten la inscripción o reinscripción en el registro sanitario de productos biológicos: productos biotecnológicos.

### TÍTULO II

#### DE LA PRESENTACIÓN Y CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS REQUERIDOS EN LA INSCRIPCIÓN Y REINSCRIPCIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS: PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS

##### Artículo 4.- Contenido de la documentación

El contenido de la documentación requerida para solicitar el registro sanitario de productos biológicos: productos biotecnológicos se presenta según lo indicado en el presente Reglamento y se ciñe a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF), de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), de la Dirección General de Productos de Salud y Alimentos de Canadá (Health Canadá) y/o de la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (US FDA), u otras Autoridades Sanitarias que se establezcan mediante Decreto Supremo refrendado por el Ministro de Salud y el Ministro de Economía y Finanzas, a propuesta de la Autoridad Nacional de Salud (ANS). La documentación debe presentarse conforme al CTD. Los administrados y titulares del registro sanitario que solicitan la inscripción o reinscripción de registro sanitario deben señalar la(s) recomendación(es) a la(s) cual(es) se ciñen.

##### Artículo 5.- Emisión de los documentos de control de calidad

**5.1** La emisión de los documentos de control de calidad del IFA, producto terminado y excipientes referidos a las especificaciones técnicas, técnica analítica, validación de técnicas analíticas, justificación de especificaciones, análisis de lote, caracterización de impurezas, excipientes de origen animal o humano y nuevos excipientes, cuando correspondan; así como de los documentos de estándares, materiales de referencia, descripción del proceso de manufactura del IFA, producto terminado y sus validaciones, caracterización del IFA y desarrollo farmacéutico del producto terminado, deben ser presentados en un documento oficial emitido por el fabricante o del laboratorio que encarga la fabricación o por otro laboratorio de control de calidad certificado por la ANM o por las autoridades competentes de los países de alta vigilancia sanitaria o de los países con los cuales exista reconocimiento mutuo en Buenas Prácticas de Manufactura o Buenas Prácticas de Laboratorio suscrito por el profesional responsable.

**5.2** Cuando los documentos consignados en el numeral 5.1 del presente artículo sean emitidos por un mismo laboratorio fabricante, se aceptará un documento oficial suscrito por el profesional responsable que avale toda la información.

##### Artículo 6.- Productos biotecnológicos que contengan solventes (diluyentes de reconstitución) o dispositivos médicos

Para productos biotecnológicos que contengan solventes (diluyentes de reconstitución) o dispositivos médicos, se debe considerar:

a) Producto biotecnológico y solvente o dispositivo médico importado que sea elaborado por el mismo fabricante y que esté consignado en el Certificado de Producto Farmacéutico o Certificado de Libre Comercialización, se debe presentar, para el caso del solvente o dispositivo médico, sus especificaciones técnicas.

b) Solventes o dispositivos médicos elaborados por un fabricante diferente al producto biotecnológico importado, deben ser consignados en el Certificado de Producto Farmacéutico o Certificado de Libre Comercialización, o indicar en la solicitud, con carácter de declaración jurada, el número del registro sanitario otorgado en el Perú, nombre y país del fabricante y declararlo como parte de la presentación del producto. Para el caso del solvente o dispositivo médico se debe presentar especificaciones técnicas. En el caso que el Certificado de Producto Farmacéutico o el Certificado de Libre Comercialización no indique el nombre del fabricante del solvente o dispositivo médico, debe adjuntarse una carta emitida por el laboratorio fabricante del producto biotecnológico o su titular avalados por el Certificado de Producto Farmacéutico o Certificado de Libre Comercialización, o quien encargue su fabricación.

c) Para productos biotecnológicos de fabricación nacional que estén acompañados de un solvente o dispositivo médico registrado en el Perú, debe indicarse en la solicitud, con carácter de declaración jurada, el número de registro sanitario otorgado en el Perú del solvente o dispositivo médico.

En el caso que el interesado declare el número del registro sanitario del solvente o dispositivo médico del cual no es titular, debe presentar una autorización expresa del titular del registro sanitario o certificado de registro sanitario.

En el rotulado del envase mediato del producto biotecnológico que esté acompañado de un solvente o dispositivo médico debe figurar la fecha de vencimiento del producto que tiene periodo de expiración más próximo a vencer.

##### Artículo 7.- Consideraciones a tener cuenta al solicitar la inscripción y reinscripción en el registro sanitario de productos biológicos: productos biotecnológicos

Para la inscripción y reinscripción en el registro sanitario de productos biológicos: productos biotecnológicos, se debe tener en cuenta que los datos de calidad que se indican en los numerales 8.2 al 8.5, 8.8 y 8.9 del artículo 8 del presente Reglamento, deben ir acompañados de un resumen que incluya información de todos los aspectos de calidad, enfatizando los parámetros críticos, con un análisis de temas que integren la información de los datos de calidad y la documentación presentada de datos preclínicos y clínicos requeridos.

##### Artículo 8.- Contenido de los documentos para solicitar la inscripción y reinscripción en el registro sanitario de productos biológicos: productos biotecnológicos

Para los fines de inscripción o reinscripción en el registro sanitario de productos biológicos: productos biotecnológicos, el solicitante debe presentar la siguiente documentación, teniendo en cuenta la dispuesto en el artículo 4 del presente Reglamento:

**8.1** Solicitud, con el carácter de declaración jurada, según formato establecido por la ANM, conteniendo, como mínimo, la siguiente información general y técnica:

###### 1. Información general:

- Objeto de la solicitud;
- Nombre del producto para el cual solicita el registro;
- Ingrediente Farmacéutico Activo - IFA, forma farmacéutica, cantidad de IFA (expresado en unidad de dosis o concentración) y vía de administración;
- Condición de venta;
- Origen del producto nacional o extranjero;
- Tipo de producto;
- Nombre o razón social, dirección y país del fabricante;
- Nombre comercial o razón social, dirección y Registro Único de Contribuyente (RUC) del solicitante;
- Nombre del director técnico;

j) Listado de países en los que se encuentra registrado el producto.

## 2. Información Técnica

a) Grupo terapéutico según el sistema de clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical).

b) La fórmula cualitativa y cuantitativa expresada en unidades de peso o volumen del sistema métrico decimal o en unidades internacionales reconocidas, o en unidades de actividad biológica o de contenido proteico, según el tipo de producto que se trate, incluyendo todos los excipientes y disolventes, aunque estos últimos desaparezcan en el proceso de fabricación. Incluir la fórmula del diluyente utilizado para la reconstitución, cuando corresponda.

Se aceptan los excipientes de acuerdo al listado aprobado por la ANM. Los que no se encuentren en el listado aprobado, deben sustentar científicamente su calidad y seguridad.

Las sustancias que se declaran como excipientes no deben tener actividad farmacológica y, si su presencia es necesaria en la formulación, se debe declarar cuál es su función.

c) Norma técnica de referencia vigente (farmacopea o propia) de las especificaciones técnicas y técnicas analíticas, del IFA, producto terminado y excipientes.

d) Tipo de envase, tanto inmediato como inmediato;

e) Material del envase inmediato;

f) Material del envase mediate, expresando la naturaleza del envase;

g) Formas de presentación del producto;

h) Sistema de codificación utilizado para identificar el número de lote, tratándose de producto importado;

i) Tiempo de vida útil.

**8.2 Documentación de control de calidad del Ingrediente Farmacéutico Activo - IFA, producto terminado y excipientes, la que debe contener la siguiente información:**

### 8.2.1 Para IFA:

a) Especificaciones técnicas utilizadas de (de los) IFA(s).

b) Justificación de especificaciones técnicas

c) Técnicas analíticas.

d) Validación de técnicas analíticas.

e) Análisis de lote: Incluir los protocolos resumidos de producción y control de tres (3) lotes industriales consecutivos del IFA como mínimo y un análisis de los resultados que demuestre la consistencia de producción.

### 8.2.2 Para producto terminado.

a) Especificaciones técnicas del producto terminado.

b) Justificación de especificaciones técnicas.

c) Técnicas analíticas.

d) Validación de técnicas analíticas.

e) Análisis de lote: Incluir los protocolos resumidos de producción y control de tres (3) lotes industriales consecutivos del producto terminado como mínimo y un análisis de los resultados que demuestre la consistencia de producción.

f) Caracterización de impurezas del producto terminado.

### 8.2.3. Para excipientes:

a) Especificaciones técnicas de los excipientes.

b) Justificación de especificaciones técnicas, cuando las especificaciones técnicas no se encuentren en Farmacopeas de referencia.

c) Técnicas analíticas, cuando se trate de técnicas analíticas propias.

d) Validación de técnicas analíticas, cuando se trate de técnicas analíticas propias.

e) Excipientes de origen animal o humano, cuando corresponda.

f) Nuevos excipientes, cuando corresponda.

**8.3 Documentación que contenga los estándares y materiales de referencia del IFA y producto terminado, debiendo incluir además sus especificaciones.**

**8.4 Descripción del proceso de manufactura del IFA y producto terminado y su validación:**

Debe contener la siguiente información.

### 8.4.1 Para IFA:

a) Descripción del proceso de manufactura

a.1) Fabricante(s) Indicar nombre o razón social, dirección, país y responsabilidad(es) del (de los) fabricante(s) en el proceso de manufactura del IFA

a.2) Denominación Común Internacional (DCI) o en su defecto, el nombre con el que figura en la farmacopea, formulario o suplemento de referencia.

a.3) Secuencia esquemática de aminoácidos que indique los sitios de glicosilación u otras modificaciones post- traduccionales y la masa molecular relativa, según corresponda.

a.4) Descripción del proceso de manufactura y controles en proceso, considerando lo siguiente

i) Descripción del sistema de identificación de lotes en cada etapa del proceso.

ii) Diagrama de flujo del proceso de manufactura.

iii) Descripción de cada etapa del proceso de manufactura.

Si el sistema de producción no está basado en líneas celulares o sistemas de expresión conocidas (bacterias, levaduras), debe presentar información de acuerdo a cada caso.

a.5) Control de materiales (materias primas, materiales de partida, solventes, reactivos, catalizadores, entre otros).

a.6) Control de etapas críticas e intermedios

a.7) Desarrollo del proceso de manufactura.

b) Validación del proceso de manufactura

### 8.4.2 Para producto terminado:

a) Descripción del proceso de manufactura:

a.1) Fabricante(s) Nombre, dirección y responsabilidades de cada fabricante involucrado incluyendo laboratorios contratados, tanto para el proceso de manufactura como de control.

a.2) Fórmula cualitativa y cuantitativa del lote industrial.

a.3) Descripción del proceso de manufactura y controles en proceso:

i) Descripción del sistema de identificación de lotes en las etapas de formulación, llenado, liofilización (si aplica) y acondicionamiento.

ii) Diagrama de flujo del proceso de manufactura.

iii) Descripción de cada etapa del proceso de manufactura.

iv) Control de etapas críticas e intermedios.

b) Validación del proceso de manufactura.

**8.5 Estudios de estabilidad del IFA y producto terminado, según lo establecido en la normatividad correspondiente.**

**8.6 Certificado de producto farmacéutico o certificado de libre comercialización emitido por la Autoridad competente del país de origen o del exportador, considerando de modo preferente el modelo de la OMS, para productos importados.**

**8.7 Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) del fabricante nacional o extranjero emitido por la ANM, de acuerdo a la normatividad vigente.**

**8.8 Sistema envase-cierre, el que debe contener la siguiente información:**

**8.8.1 Para el IFA:** Descripción completa del envase y sistema de cierre del contenedor en que será envasado el IFA hasta su utilización en la elaboración del producto terminado. Debe incluir la identificación de todos los materiales que constituyen el sistema envase-cierre, así como de sus especificaciones. Cuando proceda, incluir el análisis del tipo de materiales seleccionados con respecto a la protección del IFA contra la humedad y la luz.

**8.8.2 Para el producto terminado:** Descripción de los componentes del sistema envase-cierre que en conjunto contienen y protegen a la forma farmacéutica,

asimismo presentar las especificaciones técnicas del envase mediató e inmediato según lo establecido en la normatividad correspondiente.

**8.9 Caracterización del IFA y desarrollo farmacéutico del producto terminado,** el que debe considerar la siguiente información:

**8.9.1 Caracterización del IFA:**

- a) Determinación de la estructura y otras características
- b) Impurezas

**8.9.2 Desarrollo farmacéutico del producto terminado:**

**a) Componentes del producto terminado:**

- a.1) IFA(s)
- a.2) Excipientes

**b) Producto terminado**

- b.1) Desarrollo de la formulación
- b.2) Sobredosificación en la formulación
- b.3) Propiedades físico-químicas y biológicas

- c) Desarrollo del proceso de manufactura
- d) Sistema envase-cierre
- e) Atributos microbiológicos
- f) Compatibilidad

**8.10 Proyecto de ficha técnica e inserto,** según el contenido descrito en los Anexos 1 y 2 del presente Reglamento.

**8.11 Proyectos de los rotulados en idioma español del envase mediató e inmediato,** los que deben adecuarse a lo dispuesto en el presente numeral, y consignar la información solicitada en la farmacopea de referencia cuando corresponda.

**8.11.1 El rotulado de los envases mediatos e inmediatos de los productos biotecnológicos,** cuya condición de venta es con receta médica, debe contener la siguiente información:

- a) Nombre del producto, seguido de la cantidad de IFA(s) y forma farmacéutica. Se debe incluir la DCI o en su defecto, se debe consignar el nombre con el que figura en la farmacopea, formulario o suplemento de referencia, incluyendo la cantidad IFA (expresado en unidad de dosis o concentración) de cada uno, debajo del nombre;
- b) IFA(s), expresados cualitativamente y cuantitativamente. La cantidad del IFA en la forma farmacéutica puede ser definida por unidad de dosis o como concentración, según el cuadro del Anexo 3 del presente Reglamento;
- c) Forma farmacéutica y contenido neto, por volumen o por número de dosis del producto;
- d) Lista de excipientes de los cuales se conoce una acción o efecto reconocido, según listado actualizado por la ANM. Si el producto es inyectable, tóxico o solución oftálmica, debe detallar todos los excipientes;
- e) Vía de administración;
- f) Advertencia que el producto debe ser almacenado fuera del alcance y vista de los niños o manténgase fuera del alcance de los niños;
- g) Advertencias especiales relacionadas al uso del producto, cuando corresponda;
- h) Fecha de expiración;
- i) Condiciones de almacenamiento;
- j) Condición de venta;
- k) Nombre del director técnico. Para el caso de productos fabricados en el país por encargo de un tercero, se consigna, además, el nombre del director técnico del laboratorio fabricante;
- l) Si para el uso del producto se requiere una preparación previa, debe incluirse en el rotulado la información necesaria para tal efecto;
- m) Nombre y país del laboratorio fabricante: Tratándose de productos nacionales, debe consignarse además la dirección y el Registro Único del Contribuyente:

m.1) En el caso de productos fabricados en el extranjero y envasados y acondicionado en el Perú, se debe colocar "Fabricado por... (nombre y país del

laboratorio fabricante)... y envasado, acondicionado por... (nombre del laboratorio nacional) para... (titular que registra el producto)";

m.2) Para productos terminados fabricados en el extranjero e importados al Perú, se debe colocar "Fabricado por... (nombre y país del laboratorio fabricante)... e importado por... (titular que registra el producto)", en caso de reacondicionamiento se debe colocar reacondicionado por... (nombre del laboratorio nacional);

m.3) Cuando se trate de productos terminados fabricados en el país o en el extranjero por encargo de un tercero, se debe colocar "Fabricado por... (nombre del laboratorio)... para... (nombre de la empresa que encarga su fabricación)";

n) Nombre y dirección del titular de registro sanitario;

o) Para productos importados se debe consignar el nombre, dirección, Registro Único del Contribuyente del importador y el nombre del director técnico;

p) La sigla RS N°... (colocar el número de registro sanitario) o la frase "Registro Sanitario N°...";

q) Lote N°... (colocar el número de lote)... o la frase "Lote de fabricación N°...". Se aceptarán siglas o abreviaturas que hagan referencia a este texto.

**8.11.2 Los envases inmediatos de los productos biotecnológicos que, por su tamaño no pueden contener toda la información a que se refiere el numeral 8.11.1 precedente,** deben consignar, cuando menos:

**1. En los folios, blíster u otros :**

- a) Nombre del producto;
- b) DCI, debajo del nombre de producto biotecnológico, si se trata de un monofármaco;
- c) Número de registro sanitario utilizando las siglas "RS N°..." o la frase "registro sanitario N°...";
- d) Cantidad de IFA (expresado en unidad de dosis o concentración), para el caso de monofármacos;
- e) Razón social, nombre comercial o logotipo que identifica al laboratorio fabricante y/o al titular del registro sanitario;
- f) Número de lote: " lote N°..." o la frase " lote de fabricación N° ..." o frase similar y fecha de vencimiento.

**2. En frascos, tubos colapsibles, latas, ampollas, viales y otros:**

- a) Nombre del producto y su DCI, si es un monofármaco;
- b) Número de registro sanitario utilizando las siglas "RS N°..." o la frase "registro sanitario N°...";
- c) Cantidad de IFA (expresado en unidad de dosis o concentración), para el caso de monofármacos;
- d) Vía de administración;
- e) Razón social, nombre comercial o logotipo que identifica al laboratorio fabricante y/o al titular del registro sanitario;
- f) Condiciones especiales de almacenamiento para aquellos productos que lo requieran;
- g) Número de lote : " lote N°..." o la frase " lote de fabricación N° ..." o frase similar y fecha de expiración.

**8.12 Estudios preclínicos**

**8.13 Estudios Clínicos:** Presentar los estudios clínicos fase 1, 2 y 3.

**8.14 Plan de Gestión de Riesgo,** según lo establecido en la normatividad correspondiente.

**8.15 Certificado que acredite estar exento de sustancias infecciosas que requiera la ANM.** En el caso de productos biotecnológicos derivados de ganado bovino, ovino o caprino, se debe presentar el Certificado de idoneidad de Encefalopatía espongiiforme bovina.

**DISPOSICIÓN COMPLEMENTARIA FINAL**

**ÚNICA.- Inscripción o reinscripción de un producto biotecnológico aprobado en la EMA o en países de alta vigilancia sanitaria o productos precalificados por la OMS**

Para la inscripción o reinscripción de un producto biotecnológico aprobado en la EMA o en países de alta vigilancia sanitaria o productos precalificados por la OMS, el administrado deberá presentar toda la documentación de acuerdo a lo establecido en el presente Reglamento,

que sustente la calidad, seguridad y eficacia con los que fueron autorizados, para su evaluación por la ANM en un plazo no mayor de ciento veinte (120) días hábiles.

#### DISPOSICIONES COMPLEMENTARIAS TRANSITORIAS

**PRIMERA.-** Comunicación de los titulares de registro sanitario de productos biológicos obtenidos por la técnica del ADN recombinante, técnica de anticuerpos monoclonales e hibridoma

Los titulares de registro sanitario de productos biológicos obtenidos por la técnica del ADN recombinante, técnica de anticuerpos monoclonales e hibridoma están obligados a comunicar a la ANM si optan o no por la vía de la similitud dentro de los sesenta (60) días calendario, contados a partir de la entrada en vigencia del presente Reglamento. De no presentar la comunicación en el plazo señalado, la ANM cancelará el registro sanitario y/o certificado de registro sanitario.

Los titulares de registro sanitario de los productos biológicos obtenidos por la técnica del ADN recombinante, técnica de anticuerpos monoclonales e hibridoma que cuenten con registro sanitario vigente y que comuniquen que optan por la vía de la similitud se registrarán por lo dispuesto en el Reglamento que regula la Presentación y Contenido de los Documentos requeridos en la Inscripción y Reinscripción de Productos Biológicos que opten por la vía de la similitud.

**SEGUNDA.-** Actualización de la documentación en el registro sanitario

Los productos biológicos obtenidos por la técnica del ADN recombinante, técnica de anticuerpos monoclonales e hibridoma que cuenten con registro sanitario vigente, y que comunicaron no optar por la vía de la similitud en el marco de lo dispuesto en la Primera Disposición Complementaria Transitoria del presente Reglamento, deberán presentar la siguiente documentación, a fin de actualizar su registro sanitario, en los plazos que se detallan a continuación:

a) El Plan de Gestión de Riesgo (PGR), según lo establecido en el numeral 8.14 del artículo 8 del presente Reglamento, dentro de seis (6) meses contados a partir de la entrada en vigencia del mismo;

b) La siguiente documentación, dentro de un (1) año contado a partir de la entrada en vigencia del presente Reglamento:

b.1) La documentación de control de calidad del IFA, producto terminado y excipientes, el que contenga la información establecida en el numeral 8.2 del artículo 8 del presente Reglamento;

b.2) La documentación que contenga los estándares y materiales de referencia del IFA y producto terminado, según lo establecido en el numeral 8.3 del artículo 8 del presente Reglamento;

b.3) La descripción del proceso de manufactura del IFA y producto terminado y su validación, el que contenga la información detallada en el numeral 8.4 del artículo 8 del presente Reglamento;

b.4) Los estudios de estabilidad del IFA y producto terminado, según lo establecido en el numeral 8.5 del artículo 8 del presente Reglamento;

b.5) El sistema envase-cierre, según lo establecido en el numeral 8.8 del artículo 8 del presente Reglamento;

b.6) La caracterización del IFA y desarrollo farmacéutico del producto, según lo establecido en el numeral 8.9 del artículo 8 del presente Reglamento.

b.7) Estudios preclínicos, según lo establecido en el numeral 8.12 del artículo 8 del presente Reglamento;

b.8) Estudios clínicos, según lo establecido en el numeral 8.13 del artículo 8 del presente Reglamento;

El plazo de evaluación del ítem a) precedente, por parte de la ANM, será de hasta ciento veinte (120) días calendario y del ítem b) precedente, por parte de la ANM, será de hasta ciento ochenta (180) días calendario de presentada la información señalada en los literales anteriormente mencionados.

Si el titular del registro sanitario no presentara lo requerido en los plazos señalados en los literales a) y b) precedentes, se procederá a la cancelación del registro sanitario y del certificado de registro sanitario.

La ANM evaluará la información presentada en cumplimiento a lo dispuesto en los literales a) y b) precedentes, considerando el avance de la ciencia y un enfoque de riesgo. Si de la evaluación la ANM determina que en la información presentada existen observaciones técnicas, notificará al titular del registro sanitario a efectos que subsane las observaciones técnicas en un plazo de treinta (30) días hábiles. En caso de no subsanar la información en el plazo señalado se procederá a la cancelación del registro sanitario y del certificado de registro sanitario.

La codificación de registro sanitario del producto biotecnológico será la siguiente:

BE0000: Producto biológico extranjero.  
BN0000: Producto biológico nacional.

**TERCERA.-** De la aplicación de las recomendaciones internacionales en la presentación de los estudios de estabilidad

Hasta la entrada en vigencia de la normatividad correspondiente mencionada en el numeral 8.5 del artículo 8 del presente Reglamento, los administrados y los titulares deberán presentar los estudios de estabilidad del IFA y producto terminado, teniendo como referencia las recomendaciones mencionadas en el artículo 4 del presente Reglamento.

**CUARTA.-** De la aplicación de las recomendaciones internacionales en la presentación de la descripción de los componentes del sistema envase-cierre

Hasta la entrada en vigencia de la normatividad correspondiente mencionada en el numeral 8.8.2 del artículo 8 del presente Reglamento, los administrados y los titulares deberán presentar la descripción de los componentes del sistema envase-cierre, teniendo como referencia las recomendaciones mencionadas en el artículo 4 del presente Reglamento.

**QUINTA.-** Para los productos biológicos que se encuentran en proceso de inscripción antes de la entrada en vigencia del presente Reglamento

Para los productos biológicos obtenidos a partir de las técnicas indicadas en el numeral 5 del artículo 2 del presente Reglamento, que se encuentran en proceso de inscripción a la entrada en vigencia del presente Reglamento y que no optaron por la vía de la similitud en el marco de lo dispuesto en la Primera Disposición Complementaria Transitoria del presente Reglamento, los titulares a partir de la obtención del registro sanitario, deberán cumplir con la actualización de la documentación y plazos establecidos en la Segunda Disposición Complementaria Transitoria del presente Reglamento.

**SEXTA.-** De la aplicación de las recomendaciones internacionales en la presentación del Plan de Gestión de Riesgo

Hasta la entrada en vigencia de la normatividad correspondiente mencionada en el numeral 8.14 del artículo 8 del presente Reglamento, los administrados y los titulares deberán presentar dicho Plan teniendo como referencia las recomendaciones mencionadas en el artículo 4 del presente Reglamento.

#### ANEXO 1

##### CONTENIDO DE LA FICHA TÉCNICA

a) Nombre del producto biológico: producto biotecnológico, seguido de la cantidad de IFA(s) y forma farmacéutica. Se debe incluir la DCI (incluyendo la cantidad de IFA) de cada uno, debajo del nombre.

b) El producto debe registrar la composición cualitativa-cuantitativa de IFA(s) y composición cualitativa de los excipientes.

c) Información clínica:

c.1) Indicaciones terapéuticas;  
c.2) Dosis y vía de administración en adultos y, cuando corresponda en niños y ancianos;

c.3) Contraindicaciones  
Situaciones donde el producto biotecnológico no debe ser administrado por razones de seguridad, éstas incluyen diagnósticos clínicos particulares,

enfermedades concomitantes, factores demográficos y factores predisponentes. También se debe describir otros medicamentos o productos biológicos que no deben usarse concomitantemente o consecutivamente. Si el embarazo y lactancia está contraindicado se debe señalar en esta sección. Se incluirá hipersensibilidad al IFA o a cualquiera de los excipientes o residuos del proceso de fabricación.

#### c.4) Advertencias y precauciones

El orden de las advertencias y precauciones deberá ser escrito en orden de importancia debiendo considerar:

a) Las condiciones en las cuales el uso del producto biotecnológico podría ser aceptable siempre que se cumplan condiciones especiales para su uso (por ejemplo, si hay que monitorizar función hepática antes de empezar un tratamiento);

b) Grupos de pacientes especiales que tienen incremento del riesgo: niños, ancianos, pacientes con insuficiencia renal, entre otros;

c) Reacciones adversas serias (graves) que puedan requerir una acción inmediata de parte del profesional de salud;

d) Riesgos particulares asociados con el inicio de la terapia o suspensión del producto biotecnológico;

e) Cualquier medida para identificar pacientes en riesgo de empeoramiento;

f) Señalar si es necesario alguna medida de monitoreo de laboratorio o clínico específico;

g) Cualquier advertencia necesaria con respecto a agentes transmisibles (por ejemplo, derivados de plasma);

h) Cualquier riesgo asociado con una vía de administración incorrecta;

i) Sujetos con genotipo o fenotipo específico que podrían no responder al tratamiento o estar en riesgo de una reacción adversa;

j) Interferencias específicas con pruebas de laboratorio (por ejemplo, test de Coombs o betalactamasas).

#### c.5) Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debe proveer información acerca de las interacciones que pueden ser clínicamente relevantes, con énfasis en aquellas que resulten en recomendaciones acerca del uso del mismo. Se deben primero indicar las interacciones que afecten el uso del producto biotecnológico del cual se solicita el registro, seguido de aquellas interacciones que resulten en cambios clínicamente relevantes para el uso de otros medicamentos.

Para cada interacción clínicamente significativa se debe indicar:

1. Recomendaciones, que incluyan contraindicaciones del uso concomitante de otros medicamentos y precauciones que requieran ajuste de dosis.

2. Manifestaciones clínicas y efectos sobre el plasma y área Bajo la Curva (AUC).

3. Mecanismo de acción (si es conocido).

En caso no se hayan realizado estudios de interacción, esta situación se debe indicar claramente en la ficha técnica.

Se deben describir otras formas de interacción con alimentos, medicamentos herbarios, entre otros.

#### c.6) Administración durante el embarazo y lactancia;

#### c.7) Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria;

#### c.8) Reacciones adversas

Esta sección debe incluir todas las reacciones adversas de ensayos clínicos, estudios de seguridad post comercialización y reportes espontáneos para los cuales ha habido al menos una posibilidad razonable de relación causal.

Para proveer una información clara y fácilmente accesible esta sección debe estructurarse de la siguiente manera:

a) Resumen del perfil de seguridad: se provee información acerca de las reacciones adversas más serias y/o más frecuentes (incluyendo su frecuencia cuando se conoce), si se conoce indicar el tiempo en que la reacción adversa aparece durante el tratamiento.

b) Resumen tabulado de reacciones adversas: una tabla debe listar todas las reacciones adversas (de acuerdo a la clasificación del diccionario de la OMS o del MedDRA) con su respectiva frecuencia según sea "muy frecuente" ( $\geq 1/10$ ), "frecuente" ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), "infrecuente" ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ), "muy raro" ( $< 1/10,000$ ). En caso la frecuencia no pueda ser estimada con los datos disponibles, una categoría adicional "frecuencia no conocida" puede utilizarse. Se debe indicar la fuente de donde proceden los datos, sea ensayos clínicos, estudios de seguridad post comercialización o reportes espontáneos.

c) Descripción de reacciones adversas seleccionadas: esta sección debe incluir información de algunas reacciones adversas, que pueda ser de utilidad para prevenir, valorar o manejar la ocurrencia de una reacción adversa en la práctica clínica. Cualquier reacción adversa de excipientes o residuos del proceso de fabricación deben ser incluidas. Esta sección debe informar sobre reacciones adversas de muy baja frecuencia o con inicio retardado de síntomas las que no han sido observadas con el producto biotecnológico pero pueden estar relacionadas a la misma clase farmacológica.

d) Describir separadamente por medio de resúmenes y tablas las reacciones adversas de los grupos de población pediátrica, ancianos u otros grupos de pacientes de riesgo.

e) Se debe indicar la más alta frecuencia de reacciones adversas reportada en las fuentes.

#### c.9) Sobredosis y tratamiento

Describir los signos y síntomas ante la administración de diferentes dosis. Se debe describir el manejo de la sobredosis, principalmente en relación a monitoreo de algunos parámetros o uso de antidotos o métodos para incrementar la eliminación del producto biotecnológico.

#### d) Propiedades Farmacológicas:

##### d.1) Propiedades farmacodinámicas

Clase farmacológica, mecanismo de acción, efectos farmacodinámicos, eficacia y seguridad clínica.

##### d.2) Propiedades farmacocinéticas

Incluir si el producto biotecnológico es pro-fármaco o si hay metabolitos activos, solubilidad, población de estudio, entre otros. Características del IFA como absorción, distribución, biotransformación, eliminación o linealidad u otra información importante de ser el caso. Características en grupos especiales de pacientes o personas.

##### d.3) Datos preclínicos de seguridad

Se deben describir los hallazgos evidenciados en los estudios preclínicos relevantes para el prescriptor, teniendo en cuenta el perfil de seguridad del producto biotecnológico. Se debe describir información preclínica que muestre que no hay peligro potencial para su uso en humanos (por ejemplo estudios de dosis repetida, genotoxicidad, carcinogenicidad, toxicidad reproductiva, entre otros).

#### e) Datos farmacéuticos

##### e.1) Lista de excipientes

Se debe incluir una lista de todos los excipientes, expresados de manera cualitativa. Los residuos de antibióticos u otros agentes antimicrobianos usados en la producción, que son alérgenos conocidos con un potencial para inducir reacciones adversas deben ser agregados en "Contraindicaciones" o "Advertencias y precauciones".

##### e.2) Incompatibilidades

Se debe colocar información de incompatibilidades físico químicas del producto biotecnológico con otros medicamentos, con los cuales frecuentemente se mezclan o son coadministrados. Esto es particularmente importante en aquellos que son reconstituidos y/o diluidos antes de la administración parenteral.

##### e.3) Tiempo de vida útil

##### e.4) Precauciones especiales de conservación

##### e.5) Naturaleza y contenido del envase

e.6) Precauciones especiales para eliminar el producto biotecnológico no utilizado o los restos derivados del mismo.

Fecha de revisión de texto de la ficha técnica.

**ANEXO 2**

**CONTENIDO DEL INSERTO**

**Información contenida en el inserto para el paciente**

El inserto de los productos biotecnológicos debe estar redactado y expresado en términos claros y comprensibles para permitir que los pacientes actúen de forma adecuada, cuando sea necesario con ayuda de los profesionales de la salud.

Es obligatorio la inclusión del inserto en todos los productos biotecnológicos, cuya condición de venta es con receta médica.

El inserto se elabora de conformidad con la información consignada en la ficha técnica para el profesional de la salud, y debe incluir los siguientes datos:

**1. Identificación de los productos biotecnológicos:**

a) Nombre del producto biotecnológico, seguido de la cantidad de IFA(s) y forma farmacéutica. Se debe incluir la DCI o en su defecto, se debe consignar el nombre con el que figura en la farmacopea, formulario o suplemento de referencia, incluyendo la cantidad de IFA (expresado en unidad de dosis o concentración) de cada uno, debajo del nombre.

b) Acción farmacológica, en términos fácilmente comprensibles para el paciente.

**2. Indicaciones terapéuticas**

**3. Información necesaria previa a la toma o administración del producto biotecnológico:**

- a) Contraindicaciones;
- b) Precauciones de empleo adecuadas;
- c) Interacciones medicamentosas y otras interacciones (como alcohol, tabaco, alimentos) que puedan afectar a la acción del producto biotecnológico;
- d) Advertencias especiales:

d.1) Que deben tener en cuenta la situación particular de ciertas categorías de pacientes (niños, mujeres embarazadas o durante el periodo de lactancia, ancianos, deportistas o personas con ciertas patologías específicas);

d.2) Mencionar los posibles efectos del tratamiento sobre la capacidad para conducir un vehículo o manipular determinadas máquinas;

d.3) Incluir las advertencias relativas a los excipientes cuyo conocimiento sea importante para una utilización segura y eficaz del producto biotecnológico.

**4. Instrucciones necesarias y habituales para una buena utilización, en particular:**

- a) Dosis;
- b) Forma farmacéutica y vía de administración, y si fuera necesario las instrucciones para la preparación extemporánea del producto biotecnológico con el objeto de una correcta administración;
- c) Frecuencia de administración, precisando, si fuera necesario, el momento en que debe administrarse el producto biotecnológico;
- d) Duración del tratamiento, cuando tenga que ser limitada;
- e) Medidas que deban tomarse en caso de sobredosis;
- f) Medidas que deben tomarse en caso de que se haya omitido la administración de una o varias dosis;
- g) Indicación del riesgo de síndrome de abstinencia, si procede;
- h) Recomendación específica de consultar al médico o farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto;
- i) Cuando la naturaleza del producto biotecnológico lo requiera, las precauciones que debe tomar el usuario durante su preparación y administración.

**5. Descripción de las reacciones adversas que pueden observarse durante el uso del producto biotecnológico y medidas que deben adoptarse.** Se indicará expresamente al usuario que debe comunicar a su médico o a su farmacéutico cualquier reacción adversa que no estuviese descrita en el inserto;

**6. Información relacionada a la fecha de expiración que figure en el envase, con:**

a) Una advertencia para no sobrepasar esta fecha y, en su caso, otra advertencia para indicar el periodo de validez máximo de aquellos preparados con una estabilidad reducida después de su dilución, de su reconstitución o después de abrir el envase;

b) Las precauciones especiales de conservación, si hubiera, y, en su caso, las condiciones de conservación para los preparados después de su dilución, su reconstitución, o después de abrir el envase;

c) Advertencias a ciertos signos visibles de deterioro, de ser el caso;

d) Precauciones que deben adoptarse para el desecho del producto biotecnológico no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, según corresponda.

**7. IFA en forma cualitativa y cuantitativa y excipientes en forma cualitativa, para cada presentación del producto biotecnológico, utilizando la DCI o, en su defecto, si un IFA no tiene asignada la DCI, se debe consignar el nombre con el que figura en la farmacopea, formulario o suplemento de referencia, debiendo sustituirlo por la correspondiente DCI en cuanto ésta le sea otorgada;**

**8. Nombre del fabricante y/o logo del titular del registro sanitario.**

**ANEXO 3**

**CUADRO QUE EXPRESA LA UNIDAD DE DOSIS O CONCENTRACIÓN DEL INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO**

	Forma farmacéutica	Observaciones
Cada unidad de dosis contiene:	Tabletas, cápsulas, grageas, supositorios, óvulos, jabones y otros.	Por ejemplo: Cada tableta contiene:
	Parenterales en monodosis: ampolla	Por ejemplo: Cada ampolla contiene:
Cada cucharadita (5 mL) contiene:	Líquidos orales (incluyendo los polvos para suspensión oral)	El modo de declarar la composición dependerá de la dosis.
Cada cucharada (15 mL) contiene:		
Cada 100 mL contiene:	Líquidos para uso tópico.	En los cuales la unidad de dosis no es aplicable.
	Parenterales intravenosos de gran volumen (> de 100 mL)	
Cada mL contiene:	Soluciones o suspensiones nasales, óticas u oftálmicas.	
	Aerosoles sin válvula dosificadora.	
	Líquidos para nebulización.	
	Parenterales multidosis, anestésicos y parenterales de menor volumen (< o = de 50 mL).	
Cada mL (20 gotas) contiene:	Gotas orales.	La posibilidad de que cada mL contenga mayor a 20 gotas debe ser sustentado
Cada 100 g contiene:	Semisólidos tópicos (cremas, ungüentos, pastas, jaleas)	
	Sólidos tópicos (povos)	
Cada sobre contiene:	Polvos y granulados para solución oral.	
Cada gramo contiene:	Polvos para suspensiones de contrastes.	
Cada inhalación o dosis liberada contiene:	Aerosoles con válvula dosificadora	
Cada parche de acción sistémica libera x mg y en horas:	Parches	
Cada parche de acción local libera x mg		
Cada aplicación libera:	Polvos para inhalación	