Asunción, de diciembre de 2024.

**VISTO:**

**CONSIDERANDO:**

Que, la Ley N.° 1119/1997 *“De productos para la salud y otros”*, en su Artículo 1°, expresa: “*1. La presente ley y sus correspondientes reglamentos regulan la fabricación, elaboración, fraccionamiento, control de calidad, distribución, prescripción, dispensación, comercialización, representación, importación, exportación, almacenamiento, uso racional, régimen de precios, información, publicidad, y la evaluación, autorización y registro de los medicamentos de uso humano, drogas, productos químicos, reactivos y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana, y los productos considerados como cosméticos y domisanitarios. 2. También regula los principios, normas, criterios y exigencias básicas sobre la eficacia, seguridad y calidad de los productos objeto de esta ley, y la actuación de las personas físicas o jurídicas que intervienen en las actividades mencionadas en el párrafo anterior.”*

Que, la Ley N° 6788/2021 *“Que establece la competencia, atribuciones, estructura orgánica de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria”*, establece en el Artículo 3.°*; “La Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAVISA), será considerada como la autoridad responsable en cuanto a las disposiciones relativas al ámbito de su competencia, a través de la ejecución de las políticas públicas diseñadas por el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social en su carácter de rector de la materia, el desarrollo de estrategias adecuadas, la regulación, control y fiscalización de los productos para la salud como medicamentos de uso humano, drogas, productos químicos, reactivos, dispositivos médicos y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana, así como los productos considerados como cosméticos, perfumes, domisanitarios y afines, y aquellos productos cuya regulación y control le sean asignados por Ley, así como el aseguramiento de su calidad, seguridad y eficacia, pudiendo sancionar las infracciones que se detecten.*”

Asimismo, en su Artículo 5°, la Ley 6788, dispone: *“La Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAVISA), tiene por finalidad velar por la protección de la salud humana. A tal efecto deberá cumplir las siguientes funciones: a)…b) Establecer normas, reglamentos técnicos, guías y códigos de buenas prácticas de las actividades relacionadas a los productos para la salud, cuya regulación y control le sean asignados por Ley, las que serán actualizadas de forma periódica y en concordancia con la evolución científica y tecnológica. c) Regular, controlar, fiscalizar los productos para la salud como medicamentos de uso humano, drogas, productos químicos, reactivos, dispositivos médicos y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana, así como los considerados productos de higiene de uso personal, cosméticos, perfumes y domisanitarios, asegurando su calidad, seguridad y eficacia, cuya regulación y control le sean asignados por Ley. d) Regular y fiscalizar las actividades realizadas por las personas físicas o jurídicas que interviene durante las etapas de la fabricación, elaboración, fraccionamiento, control de calidad, distribución, prescripción, dispensación, comercialización, representación, importación, exportación, almacenamiento, uso racional, fijación de precios, información y publicidad de los productos para la salud como medicamentos de uso humano, drogas, productos químicos, reactivos, dispositivos médicos y todo otro producto de uso y aplicación de uso humano, así como los considerados de higiene personal, cosméticos, perfumes y domisanitarios… ñ) Establecer reglamentaciones técnicas para la ejecución de cualquier actividad de su competencia en todo el territorio nacional de acuerdo a las legislaciones pertinentes, siendo las mismas de acatamiento obligatorio por parte de toda persona física, jurídica y organismos públicos o privados sin excepción”.*

Que, la Dirección General de Asuntos Legales de la DINAVISA, a través del Dictamen N° XXXXX de fecha XXXX, ha emitido su parecer favorable a la firma de la presente Resolución.

**POR TANTO, en uso de sus atribuciones,**

**EL DIRECTOR NACIONAL INTERINO DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA**

**RESUELVE:**

**Artículo 1°.-** Establecer los requisitos y procedimientos para la obtención del registro sanitario de medicamentos de síntesis.

**Artículo 2°.-** Disponer que las solicitudes de registro sanitario seguirán los siguientes procedimientos, según corresponda:

1. **Procedimiento ordinario:** asociado a un fármaco Innovador (nueva entidad química, asociación, potencia, forma farmacéutica, vía de administración, tipo de liberación) o primer similar nacional o importado.
2. **Procedimiento abreviado:** Obtención del registro sanitario de medicamentos de síntesis clasificados como esenciales. Se definen como medicamentos esenciales a los necesarios para un sistema básico de salud cuyo abastecimiento debe estar garantizado por el Estado, siendo indispensable su disponibilidad para la atención médica. Deben estar disponibles en todo momento y estar incluidos en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS): 22nd-list (2021) y/o sus actualizaciones.

**Artículo 3°.-** Establecer los requisitos generales que el Titular del Registro Sanitario deberápresentar a través de la plataforma del Sistema Informático Integrado de Gestión de Registros Sanitarios y de Establecimientos de Salud - DINAVISAPy:

1. Formulario de solicitud de Registro Sanitario, especificando si el procedimiento es ordinario o simplificado.
2. Registro único de empresa (RUE).
3. Certificado de libre venta (CLV) o documento equivalente (CPP, Registro sanitario) emitido por la Autoridad Sanitaria de origen que avale la comercialización del medicamento en el País de origen y procedencia, según corresponda.
4. Certificado de buenas prácticas de fabricación y control y/o almacenamiento y distribución, según corresponda.
5. Datos de empresas terceristas involucradas con respaldo documental del vínculo con el solicitante.
6. Comprobante de pago de arancel.

Todos los documentos presentados deberán estar vigentes al momento de la presentación de la solicitud de registro sanitario.

**Artículo 4°.-** Establecer que el solicitante deberá presentar para el procedimiento ordinario informes de calidad según el módulo 3 del documento técnico común (CTD) del producto a registrar, que se citan a continuación:

1. Principio activo:

3.2.S.1 Información general del principio activo.

3.2.S.2 Caracterización del principio activo.

3.2.S.3 Controles.

3.2.S.4 Materiales o estándares de referencia.

1. Producto terminado:

3.2.P.1 Descripción y composición

3.2.P.2 Proceso de fabricación

3.2.P.3 Control de excipientes

3.2.P.4 Control del producto farmacéutico terminado

3.2.P.5 Materiales y estándares de referencia

3.2.P.6 Sistema de envase-cierre

3.2.P.7 Estabilidad

1. Certificado de Análisis del producto terminado y Método de Análisis compendiado o validado según corresponda.
2. Información farmacéutica del producto (Presentación, concentración, vía de administración, condición de venta, prospecto, entre otros que la DINAVISA considere pertinente).
3. Artes de Etiqueta y Envases.
4. Certificado de Bioequivalencia, según Resolución S.G. N° 092/2020, Resolución S.G. N° 093/2020 y/o actualizaciones, en caso de corresponder a productos cuyos principios activos se encuentren dentro del cronograma de bioequivalencia publicado por la DINAVISA.

**Artículo 5°.-** Establecerque para las solicitudes de registro de medicamentos de síntesis cuyas moléculas sean nuevas o que no se encuentren autorizadas en el territorio nacional, además de lo citado en el artículo 3° de la presente Resolución, se deberán adjuntar a la solicitud informes o autorizaciones emitidas por autoridades de vigilancia estrictas del producto en cuestión (*Reliance*). Además de presentar un resumen clínico de estudio de eficacia y seguridad, según módulo 2.7 del CTD.

**Artículo 6°.-** Establecer quese solicitará un Plan de Gestión de Riesgo (PGR) como documentación de soporte para el registro de moléculas nuevas, péptidos sintéticos o combinaciones de principios activos no registradas en países con autoridades regulatorias estrictas, o cuando la DINAVISA lo considere necesario.

**Artículo 7°.-**  Determinar que toda la información provista deberá estar respaldada documentalmente a fin de verificar la veracidad de los mismos o contar con codificación que permita su verificación digital.

Los documentos de origen extranjero que no sean verificables digitalmente deberán estar autenticados, consularizados o apostillados y legalizados; y en caso de encontrarse en un idioma distinto, acompañados de una traducción a la lengua española por un traductor matriculado en la Corte Suprema de Justicia. Exceptuando los documentos técnicos.

**Artículo 8°.-** La DINAVISA realizará una evaluación técnica de la documentación presentada por el solicitante, verificando el cumplimiento de los requisitos establecidos en los artículos precedentes de la presente Resolución. El proceso tendrá una duración máxima de ciento veinte (180) días hábiles a partir de la presentación de la solicitud de registro sanitario, pausándose dicho plazo cada vez que la documentación sea devuelta al solicitante.

**Artículo 9°.-** Establecer que transcurrido el plazo establecido en el artículo 8º de la presente Resolución sin que la DINAVISA se haya expedido, se dará por aprobado lo peticionado por el solicitante. Sin embargo, será susceptible a fiscalizaciones y posible cancelación de registro sanitario en caso de que se detectare algún incumplimiento en el proceso de evaluación o fiscalización.

**Artículo 10.-** Establecer que se realizarán 3 evaluaciones técnicas, iniciando la primera con una evaluación completa del dossier. En caso de que el solicitante no subsane las observaciones para la tercera evaluación, la solicitud será denegada.

**Artículo 11.-** Establecer que se dará por denegada la solicitud de registro sanitario si el solicitante no subsana las observaciones de la evaluación en el plazo de noventa días (90) hábiles, a partir de la notificación de las mismas.

**Artículo 12.-**  Establecer que la Dirección de Registro de Medicamentos para la emisión del informe técnico de evaluación deberá previamente emitir un informe con todas las observaciones detectadas en la solicitud.

**Articulo 13.-** Aprobar la lista de verificación para el registro sanitario de medicamentos de síntesis química por procedimiento ordinario, conforme al ANEXO que forma parte de la presente resolución.

**Artículo 14.-** La DINAVISA publicará guías e instructivos a los fines de facilitar el proceso de registro de los productos regulados por la presente Resolución.

**Artículo 15.-**  Recomendar a la Dirección General de Evaluación y Registros Sanitarios la elaboración de la reglamentación para el registro sanitario de medicamentos de síntesis a través del procedimiento simplificado.

**Artículo 16.-** Recomendar a la Dirección General de Evaluación y Registros Sanitarios la elaboración de la reglamentación específica para la emisión del registro sanitario de medicamentos cuyos principios activos sean péptidos obtenidos por síntesis química.

**Artículo 17.-** Determinar quela DINAVISA podrá solicitar información complementaria a toda la especificada en la presente Resolución, en caso de que considere pertinente, para asegurar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de síntesis.

**Artículo 18.-** Disponer que la presente Resolución entrará en vigencia a partir de la fecha de su firma.

**Artículo 19.-** Comunicar a quienes corresponda y cumplido, archivar.

**ANEXO**

**LISTA DE VERIFICACIÓN PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA** **POR PROCEDIMIENTO ORDINARIO**

|  |  |
| --- | --- |
| **Producto nacional** | **Aclaraciones** |
| 1. RUE vigente del solicitante | Para verificar las actividades en las que se encuentra habilitada la empresa, el responsable técnico y legal. |
| 1. BPFyC vigente, según corresponda | Buenas prácticas de fabricación y control vigente del solicitante. Cuando se trata de laboratorio de producción o fraccionadora/envasadora.  \*Se debe declarar la línea productiva |
| 1. BPAyD vigente, según corresponda | Buenas prácticas de almacenamiento y distribución vigente del solicitante cuando se trata de una importadora o fraccionadora/ acondicionador secundario |
| En el caso de tercerizaciones | |
| 1. BPFyC/ BPAyD/ GMP vigente, según corresponda | Buenas prácticas vigente del tercero. |
| 1. Contrato de elaboración/ Acondicionamiento/ Distribución según corresponda | Contrato con certificación de firmas entre el solicitante de registro y el tercero.  El contrato debe especificar las funciones que realiza cada parte. |
| **Producto importado** | **Aclaraciones** |
| 1. RUE vigente del solicitante. | Para verificar las actividades en las que se encuentra habilitada la empresa, el responsable técnico y legal. |
| 1. Poder de representación | Según corresponda a una representación. |
| 1. Contrato de elaboración, según corresponda. | Contrato de elaboración para importado por tercerización en el extranjero.  El contrato debe especificar las funciones que realiza cada parte. |
| 1. CLV/CPP/Certificado de registro sanitario | Certificado de Libre Venta o equivalente, vigente, emitido por la Agencia reguladora de medicamentos correspondiente al país de origen. |
| 1. GMP vigente. | Cuando el país de origen del elaborador es clasificado como de Autoridad Reguladora Estricta, deberá presentar el certificado de Buenas Prácticas de Fabricación vigente emitido por la Agencia reguladora de medicamentos de dicho país. Según la Resolución DINAVISA N°148/2024, sus modificaciones y/o actualizaciones.  **Obs:** En el caso en que el medicamento de síntesis sea fabricado por etapas en diferentes países, el solicitante deberá presentar el certificado de buenas prácticas de fabricación de cada interviniente. |
| Cuando el país de origen del elaborador no se clasifica como de Autoridad Reguladora Estricta, se deberá presentar el certificado vigente de Buenas Prácticas de fabricación emitido por la Agencia reguladora de medicamentos del país de origen. Además, deberá presentar el certificado vigente de Buenas Prácticas de fabricación emitido por la DINAVISA o por una Agencia reguladora de medicamentos de un país clasificado como de Autoridad Reguladora Estricta, según la Resolución DINAVISA N°148/2024, sus modificaciones y/o actualizaciones.  Alternativamente, se aceptará el Registro Sanitario del producto, aprobado ante una Autoridad Reguladora correspondiente a un país enlistado en la Resolución DINAVISA N°148/2024, sus modificaciones y/o actualizaciones.  En el caso de que el producto sea de un rubro diferente en origen y en DINAVISA se categorice como medicamento de síntesis, se debe presentar el certificado emitido por el ente regulador estatal de dicho producto en país de origen.  *Todos los documentos extranjeros deben contar con apostilla y/o legalización según corresponda.*  Documentos electrónicos (Link de página oficial): Si se puede verificar de forma fehaciente la validez del documento presentado, no es obligatorio que dicho documento cuente con apostilla. |
| **Origen y procedencia son diferentes** | |
| **País de Origen:** Es el país donde se elabora el producto  **País de Procedencia:** Es el país desde donde importa el producto.  **Casos procedencia:**  Ejemplo 1: El producto se elabora en un país, se envía el producto terminado a otro país, y desde este se exporta a Paraguay.   * Buenas prácticas de almacenamiento y distribución de procedencia * Documento que avale la relación entre los establecimientos   Ejemplo 2: El producto se elabora en un país, se envía el granel a otro país, en el que se acondiciona, y desde este llega a Paraguay.   * Buenas prácticas de fabricación de procedencia. * Documento que avale la relación entre los establecimientos | |
| **Generalidades – Nacionales/Importados** | |
| 1. Certificado de Bioequivalencia | **\***Según cronograma de implementación |
| 1. PGR: | \*Será solicitado en los siguientes casos:  Nuevas moléculas  Péptidos sintéticos  Asociación fija sin evidencia de comercialización en los países con autoridades regulatorias estrictas. |
| 1. Denominación comercial propuesta |  |
| 1. Nombre genérico o denominación común internacional (DCI) | * Declarar correctamente en la plataforma, teniendo en cuenta listado de la OMS. |
| 1. Condición de venta | * Las Condiciones de Venta pueden ser: Venta Libre en Farmacia; Venta Bajo Receta; Venta Bajo Receta Simple Archivada; Venta Bajo Receta Cuadruplicada. * Tener en cuenta si es antigripal, antibiótico de acción sistémica, estupefaciente, psicotrópico, etc. |
| 1. Fórmula | * En caso de kits, declarar la composición de cada componente del kit. * Presentar fórmula emitida por el elaborador. * Debe coincidir la fórmula declarada, con la emitida por el elaborador, CLV y estudio de estabilidad. * Se debe declarar la fórmula cuali-cuantitativa, con principios activos y excipientes relacionada a 100 g o 100 ml, o por unidad de forma farmacéutica, expresada en unidades del Sistema Internacional (SI). * Principios activos: nombres, cantidades y equivalencias.   Ejemplo de equivalencia:  **Atorvastatina (Equivalente a Atorvastatina Cálcica 43,4 mg)**   * Excipientes: nombres, cantidades y funcionalidades. * Se debe declarar la composición de los excipientes cuando se declare con nombre comercial:   **Opadry** **(Declarar toda la composición con las concentraciones)**   * Incluir ajustadores de pH. |
| 1. Forma farmacéutica | * Declarar correctamente en la plataforma, sin abreviaturas. |
| 1. Presentación | * Unidad de venta * Muestras médicas * Presentaciones hospitalarias |
| 1. Concentración | Se debe declarar en Unidad de medida en el Sistema Internacional (SI). Ejemplo: PA…. g/ml/mg etc. |
| 1. Vía de administración | Se debe declarar completamente la vía de administración, no colocar con abreviaturas. |
| 1. Control de calidad | Certificado de análisis (CoA) del producto terminado   * En caso de contar con más de un tipo de envase primario, presenta CoA de cada uno. * Si se compone de un kit: soluto + solvente, presenta CoA de cada uno |
| Datos mínimos que debe contener el certificado:   * Membrete del laboratorio realizador * Fecha de realización * Denominación genérica * Denominación comercial * Forma Farmacéutica * Concentración. * Método analítico utilizado * Fecha de fabricación, de vencimiento, lote * Parámetros y especificaciones, según forma farmacéutica y naturaleza del ingrediente activo. * Esterilidad y endotoxinas bacterianas para productos clasificados como estériles * Control higiénico para productos clasificados como no estériles, según corresponda. * Resultados * Conclusión del análisis   ***Obs: En caso de no cumplir con alguno de los ítems, se debe justificar técnicamente y de forma robusta utilizando guías internacionales de referencia.*** |
| 1. Estudio de estabilidad acelerada. | Según Resolución DINAVISA N°344/2024, sus actualizaciones y/o guías internacionales |
| 1. Estudio de estabilidad de larga duración. | Según Resolución DINAVISA N°344/2024, sus actualizaciones y/o guías internacionales |
| 1. Protocolo del estudio de estabilidad | * Tres lotes diferentes. * Tipo de lote: lote piloto o lote industrial. * Tamaño de lote. * Descripción completa del material de envase primario (incluyendo cierre, color y capacidad). * Método analítico utilizado. * Fórmula cuali-cuantitativa * Parámetros según forma farmacéutica y naturaleza del ingrediente activo. * Fechas de inicio y fin del estudio. * En caso de contar con más de un tipo de envase primario, presenta estudio realizado de cada uno. * Si se compone de un kit: polvo/solución + solvente, presenta de cada uno. * Estudio de estabilidad en uso (in use) para multidosis * En caso de soluciones oftálmicas se presenta evidencia de la estabilidad una vez abierto. * Pruebas de eficacia antimicrobiana según corresponda * Cuando se trata de polvos para reconstituir se presentan estudios de estabilidad de la solución/suspensión reconstituida con todos los solventes mencionados en el prospecto. * Esterilidad y endotoxinas bacterianas para productos clasificados como estériles. * Control higiénico para productos clasificados como no estériles al inicio y al final * Resultados * Conclusión del estudio de estabilidad   En concordancia con la Resolución DINAVISA N°344/2024, sus actualizaciones y/o guías internacionales |
| 1. Plazo de vida útil | Debe estar relacionado a la condición de temperatura y humedad en la cual fue realizado el estudio de estabilidad. |
| 1. Condición de Almacenamiento | Debe estar relacionado a la condición de temperatura y humedad en la cual fue realizado el estudio de estabilidad. |
| 1. Envase primario | Se debe declarar el tipo de material, capacidad, color tal como se encuentra declarado en el estudio de estabilidad |
| 1. Fotografía del o los envases primarios | Tal como se encuentra declarado en el estudio de estabilidad  \*En caso de que en el estudio de estabilidad no se declare completamente el material del envase primario, debe presentar la documentación técnica en la cual se describa a detalle el sistema de envase/cierre del producto. |
| 1. Artes del rótulo (envase primario) | * Toda la información consignada en el idioma español * Denominación comercial propuesta debe coincidir con lo solicitado * Denominación genérica del/los principio/s activo/s * Declarar la concentración del/los principio/s activo/s * Forma farmacéutica * Declarar el Lote y Vencimiento * Declarar vía de administración según corresponda. * Color de rótulo de soluciones parenterales de pequeño volumen y especialidades farmacéuticas utilizadas en anestesias según Resolución S.G. N° 46/2016 o sus actualizaciones. * Para controlados por Ley 1340/88, cuentan con el distintivo correspondiente. * Datos del elaborador y/o titular del producto/registro sanitario. * En caso de muestra medica colocar.   *"MUESTRA MÉDICA. PROHIBIDA SU VENTA”* |
| 1. Artes del estuche (Envase secundario) | * Presentar de todas las presentaciones * Toda la información consignada en el idioma español * Denominación comercial propuesta coincide con lo solicitado * Denominación genérica del/los principio/s activo/s * Declara la concentración del/los principio/s activo/s * Forma farmacéutica * Lote y Vencimiento * Vía de administración * Espacio para el código QR \*Según reglamentación vigente. * Condición de venta * Para controlados por Ley 1340/88, cuentan con el distintivo correspondiente * Condición de almacenamiento * Presentación * Declara el nombre, dirección, ciudad y país del fabricante * Declara el nombre y dirección completa del solicitante de registro sanitario. * Declara la leyenda obligatoria "Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños" (en caso que no se declare en prospecto). * Declarar instrucciones a seguir en caso de sobredosis o intoxicaciones. * En caso de muestra medica colocar *"MUESTRA MÉDICA. PROHIBIDA SU VENTA”* * A continuación, se detalla la información que se permite colocar como adhesivo (Stickers) para productos importados: Condición de venta, datos del regente, datos del importados, N° de registro sanitario, Leyenda obligatoria en caso de sobredosis. El adhesivo no debe cubrir la información de origen. |
| 1. Arte del prospecto | \* Resumen de las características del producto (RCP)  \* En el caso de contar con prospecto dirigido al paciente, se debe incluir el prospecto dirigido al profesional.  \* Toda la información consignada en el idioma español  \* La denominación comercial propuesta debe coincidir con lo solicitado  \* Los principios activos están expresados cuali-cuantitativamente  \* Declara la condición de almacenamiento  \* Vía de administración  \* Presentación  \* Condición de venta  \* Declara la presentación correctamente  \* Para controlados por Ley 1340/88, cuentan con el distintivo correspondiente  \* Declara el nombre y dirección del fabricante  \* Declara la leyenda obligatoria en casos de sobredosis y la frase "Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños" (en caso que no se declare en estuche).  \* Indicaciones terapéuticas  \* Contraindicaciones  \* Precauciones y advertencias de uso (advertencias especiales ejemplo: embarazo, pediatría, geriatría, precaución para conducir vehículos y operar maquinarias) incluyendo las advertencias en caso de excipientes alérgenos.  \* Interacciones con medicamentos y alimentos.  \* Instrucciones de uso (según corresponda)  \* Posología  \* Duración del tratamiento  \* Efectos indeseables frecuentes que pueden ocurrir bajo condiciones de uso normal.  \* Mecanismo de acción, datos farmacocinética.  *Si el prospecto está basado en un producto registrado en un país con agencia reguladora estricta (ARES) no será necesario incluir información adicional en el mismo, siempre que lo declarado en el sistema y prospecto sea tal cual la bibliografía técnica utilizada.* |