

ANEXO I

CONSIDERACIONES GENERALES PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES POSTERIORES A LA INSCRIPCIÓN EN EL REM DE ESPECIALIDADES MEDICINALES DE ORIGEN BIOLÓGICO

A. Los lineamientos establecidos en la presente norma se aplican a los siguientes medicamentos:

- .- Hemoderivados.
- .- Productos obtenidos por la vía del ADN recombinante.
- .- Anticuerpos monoclonales.
- .- Medicamentos biológicos obtenidos a partir de fluidos biológicos o de tejidos de origen animal.
- .- Vacunas.

Los principios descritos en el presente documento podrían también ser aplicables a medicamentos de terapia avanzada. A tal fin, se recomienda solicitar una reunión con la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, a efectos de determinar su aplicabilidad en función de las características particulares del producto.

B. Los cambios en los productos se deben categorizar en función de un análisis de riesgos que considere la complejidad del proceso de producción y del producto, la población de pacientes y los cambios propuestos. Cuando un cambio afecta la fabricación o la estrategia de control, la evaluación debe incluir una valoración del impacto del cambio en la calidad (es decir, identidad, concentración, potencia y pureza) en relación con la seguridad y/o eficacia del producto. Cuando un cambio afecta el uso clínico de un producto o la información de rotulado del producto, esta evaluación debe incluir la valoración del efecto del cambio en la seguridad y eficacia del producto.

Antes de implementar un cambio con un impacto potencial en la calidad, el titular de la autorización de comercialización debe demostrar, a través de estudios apropiados (pruebas analíticas, ensayos funcionales y, si es necesario, estudios clínicos y/o no clínicos), que los productos antes y después del cambio son comparables en términos de calidad, seguridad y eficacia. La evaluación de la medida en que un cambio de calidad afecta los atributos de calidad del producto, se logra generalmente comparando los pasos de fabricación y los resultados de las pruebas en proceso, de liberación y de caracterización del producto antes del cambio (por ejemplo, utilizando datos históricos) con los del producto después del cambio. A partir de los resultados obtenidos se determinará si el Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA), el intermedio o el producto terminado final fabricado después del cambio es comparable y/o cumple con los criterios de aceptación predefinidos para el IFA o el producto terminado fabricado antes del cambio. Cuando se identifican diferencias menores en la calidad, estas pueden considerarse aceptables siempre que se demuestre que no tienen un impacto adverso en la calidad, seguridad o eficacia del producto. Se tomarán como referencia los lineamientos establecidos en ICH Q5E *“Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process”*.

Cuando la naturaleza del cambio requiera la presentación de estudios de estabilidad, estos

deberán ajustarse a lo establecido en la Disposición ANMAT N° 4061/2023, o la que en el futuro la modifique o reemplace, y a los lineamientos científicos y técnicos previstos en la guía ICH Q5C “*Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/ Biological Products*”, o la guía ICH que en el futuro la sustituya.

Sin perjuicio de lo establecido en la presente disposición, esta Administración Nacional reconoce los lineamientos y principios de la Guía ICH Q12 “*Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management*”, en particular en lo relativo a la gestión del ciclo de vida del producto y la comunicación regulatoria de cambios posteriores al registro. En tal sentido, oportunamente se establecerán los lineamientos y procedimientos específicos aplicables en el ámbito nacional, conforme a las prioridades regulatorias y a la implementación progresiva que determine esta Administración.

C. Los titulares de autorizaciones de comercialización y los fabricantes de IFAs y de productos terminados deben cumplir con los requisitos de mantenimiento de registros de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) y deben asegurarse de que los registros pertinentes estén disponibles para su examen por parte del personal autorizado de la ANMAT durante las inspecciones.

D. Las tramitaciones se gestionarán a través del SISTEMA DE GESTIÓN ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM), para especialidades medicinales de origen biológico. La documentación se presentará en el formato de Documento Técnico Común (CTD, por su sigla en inglés) conforme a la guía de ICH M4 (*Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) del Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH).

Para todos los casos, se deberá presentar el módulo I completo y, para el resto de los módulos, las nuevas versiones de los ítems CTD que se vean modificados según lo establecido en los anexos II, III, IV, V y VI, según corresponda.

Para los cambios de calidad, la nota de presentación deberá especificar claramente la categoría seleccionada, identificando la presentación como cambio de calidad mayor, moderado o menor.

Para los cambios de seguridad, eficacia o información de rotulado, la nota de presentación deberá especificar que el cambio se notifica bajo la categoría seleccionada, identificando como:

- cambio de seguridad y eficacia;
- cambio en la información de rotulado del producto;
- restricciones urgentes de seguridad;
- cambio administrativo en la información de rotulado del producto (en los casos que se requiera aprobación previa a la implementación).

Cada presentación deberá incluir una lista de todos los cambios contenidos en la presentación, describiendo cada cambio con el nivel de detalle suficiente para permitir que esta Administración

determine rápidamente si se ha utilizado la categoría de notificación adecuada.

E. Los titulares de la autorización de comercialización podrán solicitar a esta Administración la aplicación de reliance mediante la presentación de la documentación establecida en el ANEXO VI que forma parte de la presente disposición.

F. Los cambios posteriores al registro a los que hace alusión la presente disposición se autorizarán mediante Disposición ANMAT o por un informe de no objeción emitido por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, según corresponda y de acuerdo con lo indicado para cada caso en los Anexos II, III, IV, V y VI.

Si el cambio no afecta un dato identificador característico asentado en el Certificado del producto, la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos emitirá un informe de no objeción que será notificado a la empresa para luego finalizar el expediente.

Si el cambio afecta un dato identificador característico asentado en el Certificado del producto, se emitirá una disposición de aprobación de modificación del dato característico.

Si la evaluación del trámite resultara desfavorable, la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos emitirá un informe fundado y remitirá las actuaciones a la Dirección de Asuntos Jurídicos para que emita el dictamen correspondiente. Recibidas las actuaciones por la Coordinación de Verificación de Actos Dispositivos, pondrá a consideración el proyecto de acto administrativo a la Administración Nacional para su suscripción.

G. Todos aquellos cambios editoriales (tipográficos, ortográficos, de redacción y de formato) que impacten una o más secciones del CTD o del documento que en un futuro lo reemplace, podrán ser presentados en conjunto con alguno de los tipos de modificaciones descritas en la presente disposición, sin necesidad de presentarlos individualmente. Cuando existan cambios de distinta índole, se tomará como plazo de evaluación aquel que resulte mayor de acuerdo al tipo de cambio.

H. Consideraciones especiales de vacunas:

- Dado que los adyuvantes y los sistemas de administración formulados, como las nanopartículas lipídicas, se consideran componentes de las vacunas, cada nueva vacuna formulada con adyuvantes o con un sistema de administración se considera una nueva entidad que requerirá una caracterización fisicoquímica adecuada y, de corresponder, una evaluación no clínica y clínica. Existe una diversidad sustancial entre los adyuvantes de las vacunas, los antígenos, los sistemas de administración y las enfermedades para las que están diseñadas para prevenir. Por lo tanto, la información de respaldo necesaria para los cambios relacionados con adyuvantes y sistemas de

administración formulados dependerá de las características específicas del producto, las indicaciones clínicas y el impacto del cambio. Deben seguirse las recomendaciones de las directrices internacionales sobre la evaluación no clínica de adyuvantes de vacunas y vacunas adyuvadas.

- Para garantizar que las vacunas contra la influenza y la COVID-19 sean eficaces frente a los virus circulantes, se revisan continuamente los datos virológicos y epidemiológicos mundiales y, si es necesario, se recomienda una nueva composición de cepas de la vacuna de acuerdo con la evidencia disponible. En el caso de las vacunas contra la influenza, los datos se evalúan y se formulan recomendaciones sobre la composición de la vacuna. La autoridad regulatoria nacional recomienda el uso de determinadas cepas virales de la vacuna o de las secuencias genómicas correspondientes.

Para la influenza estacional y las vacunas contra la COVID-19, los cambios en la composición de las cepas de la vacuna se consideran cambios de calidad que incluyen modificaciones en el rotulado del producto. Los titulares de la autorización de comercialización de vacunas aprobadas deberán presentar la información relacionada a los ítems de CTD que se ven modificados por el cambio en la composición de las cepas y los nuevos proyectos de rótulos y prospectos.

Los cambios en los procesos de fabricación, la posología y la información de etiquetado de las vacunas estacionales contra la influenza y la COVID-19 que no estén relacionados con la actualización de la composición de la vacuna deben seguir el proceso normal de categorización, tal como se describe en los anexos del presente documento, y no deben incluirse en los trámites por cambio de cepa para evitar retrasos en el proceso de aprobación. Debido a las limitaciones de tiempo, los cambios que no estén relacionados con la composición de las cepas de la vacuna deben planificarse de modo que su aprobación permita que las vacunas fabricadas con dichos cambios se distribuyan antes del inicio de la temporada de influenza o de la aparición de nuevas variantes del coronavirus.

Los estudios clínicos puente relacionados con las vacunas son ensayos en los que un parámetro de interés (como el proceso de fabricación, la formulación o el esquema de dosificación) se compara directamente con una versión modificada de dicho parámetro, con respecto al efecto del cambio sobre el desempeño clínico del producto. La comparación de las respuestas inmunitarias y de los resultados de seguridad (por ejemplo, las tasas de eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización -ESAVI-, comunes y graves) suelen ser el objetivo principal. Si las respuestas inmunitarias y los perfiles de seguridad son similares, se puede inferir la seguridad y la eficacia de la vacuna. A continuación, se presentan ejemplos de cambios en la fabricación que pueden requerir estudios clínicos puente:

- .- uso de un antígeno nuevo o rederivado (es decir, semilla viral rederivada o banco celular

bacteriano) o de una línea celular huésped (es decir, banco celular maestro (BCM) rederivado);

- .- nuevos agentes utilizados para la inactivación o la fragmentación del antígeno;
- .- una nueva forma farmacéutica;
- .- una nueva formulación (por ejemplo, cantidad de ingredientes, adyuvantes, conservantes o componentes residuales reactogénicos del proceso de fabricación).

I. Consideraciones especiales para biosimilares

Tras su aprobación, un biosimilar se considera independiente del producto de referencia y cuenta con su propio ciclo de vida. En consecuencia, el fabricante no está obligado a restablecer la similitud con el producto de referencia cuando se realizan ejercicios de comparabilidad.

Todo cambio mayor en el uso clínico de un biosimilar que se sustente en la similitud previamente demostrada en el marco de su aprobación original podrá ser evaluado por la ANMAT caso por caso. A modo de ejemplo, una nueva indicación concedida al producto de referencia con posterioridad a la aprobación de un biosimilar no deberá otorgarse automáticamente a este último. No obstante, cuando se incorpore nueva información de seguridad del producto de referencia después de la aprobación original del biosimilar, las modificaciones correspondientes en la información de rotulado del biosimilar deberán armonizarse con los cambios efectuados en el producto de referencia, salvo que pueda demostrarse que dicha información no resulta relevante para el biosimilar.

J. Situaciones de emergencia sanitaria.

Cuando exista una declaración oficial de emergencia sanitaria nacional o internacional, la presentación de la documentación podrá efectuarse de manera secuencial o escalonada, conforme la disponibilidad de la información, sin perjuicio de la obligación del titular de completar el expediente previo a la emisión de la decisión final.

Será admisible la presentación de documentación técnica en idioma inglés, cuando se trate de informes o dossiers presentados de igual forma ante las Autoridades Regulatorias de Referencia (ARR), según se indica en el Anexo VI. La evaluación nacional se basará en los informes de evaluación, dictámenes o autorizaciones emitidos por la ARR, complementados con los requisitos locales indispensables.

Las decisiones emitidas por esta vía tendrán carácter condicional o temporal, sujetas a revisión conforme la evolución de la evidencia científica o el cese de la situación de emergencia.

GLOSARIO

Atributo de calidad: Propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica.

Atributo crítico de calidad (CQA): Propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que se selecciona por su capacidad para indicar la calidad consistente del producto dentro de un límite, rango o distribución apropiados para asegurar la calidad deseada del producto.

Autoridad Reguladora de Referencia (ARR): Autoridad Regulatoria Nacional, Regional o Internacional cuyas decisiones regulatorias o productos de su trabajo, son o pueden ser adoptadas por la ANMAT para tomar las propias decisiones regulatorias, basándose en el principio de reliance.

Banco de células: conjunto de viales de células de composición uniforme (aunque no necesariamente clonales), derivadas de un único tejido o célula, y utilizadas para la producción de una vacuna, ya sea de forma directa o a través de un sistema de bancos celulares.

Banco de células maestro (BCM): Alícuota de un solo grupo de células que generalmente se ha preparado a partir del clon celular seleccionado bajo condiciones definidas, dispensada en múltiples contenedores y almacenada bajo condiciones definidas.

Banco de células de trabajo (BCT): Se prepara a partir de alícuotas de una suspensión homogénea de células obtenidas mediante el cultivo del banco celular maestro, bajo condiciones de cultivo definidas.

Cambio: Modificación que incluye, pero no se limita a, la composición del producto, proceso de fabricación, controles de calidad, métodos analíticos, equipos, instalaciones o información del rotulado del producto realizados en una autorización de comercialización aprobada.

Cambio de calidad: Cambios que incluyen, pero no se limitan a, modificaciones en el proceso de fabricación, composición del producto, pruebas de control de calidad, equipos o instalaciones.

Cambio en seguridad y eficacia: Cambio que tiene un impacto en el uso clínico del producto en relación con la seguridad, eficacia, dosificación y administración, y que requiere datos provenientes de estudios clínicos o de estudios de vigilancia post-comercialización, y, en determinados casos, estudios no clínicos clínicamente relevantes, para sustentar dicho cambio.

Control en proceso: Controles realizados durante la fabricación para monitorear o ajustar el proceso con el fin de asegurar que los productos intermedios o el producto terminado cumplan con sus especificaciones.

Criterios de aceptación: Criterios expresados mediante límites numéricos, rangos y otras medidas adecuadas, que deben cumplirse para liberar el IFA, el producto terminado o los materiales en las distintas etapas de su fabricación.

CTD (*Common Technical Document*): Formato estándar para la presentación de documentación, conforme a la guía de ICH M4 del Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH).

Ejercicio de comparabilidad: A los fines de esta Disposición, el ejercicio de comparabilidad se define como el conjunto de actividades —incluyendo el diseño del estudio, la realización de los estudios y la evaluación de los datos— destinadas a investigar si un producto previo al cambio y uno posterior al cambio son altamente similares. Además de los análisis rutinarios realizados durante la producción y el control del ingrediente farmacéutico activo o del producto terminado, estas evaluaciones suelen incluir la comparación de las etapas y parámetros del proceso de fabricación afectados por el cambio, estudios de caracterización y la evaluación de la estabilidad del producto tras el cambio. En algunos casos, datos no clínicos o clínicos pueden contribuir a la conclusión alcanzada.

Ensayo de liberación en tiempo real: Ensayo que permite evaluar y asegurar la calidad del producto en proceso y/o del producto terminado sobre la base de datos del proceso, los cuales generalmente incluyen una combinación validada de atributos medidos de material y controles del proceso.

Espacio de diseño: De acuerdo con la guía ICH Q8 (R2) “*Pharmaceutical Development*”, se define como la combinación e interacción multidimensional de variables de entrada, por ejemplo, atributos de materiales, y parámetros de proceso que han demostrado proporcionar aseguramiento de la calidad del producto. El espacio de diseño podrá ser propuesto por el solicitante al momento del registro, y se encuentra sujeto a evaluación y aprobación por parte de esta Administración. El funcionamiento dentro del espacio de diseño aprobado no se considera una modificación. El movimiento fuera del espacio de diseño aprobado, así como su ampliación, reducción o redefinición, se considera una modificación y deberá gestionarse conforme a los requisitos establecidos en la presente Disposición. Las modificaciones del espacio de diseño previstas serán aplicables únicamente a aquellos productos que cuenten con previa aprobación.

Estrategia de control: Conjunto planificado de controles derivados del conocimiento actual del producto y del proceso que asegura el desempeño del proceso y la calidad del producto. Los controles pueden incluir parámetros y atributos relacionados con las sustancias y productos farmacéuticos, materiales y componentes, condiciones de operación de instalaciones y equipos, controles en proceso, especificaciones del producto final, y los métodos y la frecuencia asociados de monitoreo y control.

Estudio puente: Estudio en el que un parámetro de interés (como un proceso de fabricación o una formulación) se compara directamente con una versión modificada de ese parámetro para evaluar el efecto del cambio sobre el desempeño clínico del producto. Si las propiedades fisicoquímicas, actividad biológica, pureza y/o nivel de impurezas del producto previo y posterior al cambio son comparables, se puede inferir la seguridad y eficacia del producto. Sin embargo, es posible que se requieran estudios puente no clínicos y/o clínicos cuando los datos analíticos por sí solos no establecen la comparabilidad o son insuficientes para hacerlo. La comparación

de las respuestas de eficacia y los resultados de seguridad (por ejemplo, perfil PK/PD, o tasas de eventos adversos comunes y eventos adversos graves) es a menudo el objetivo principal. Por razones éticas, es deseable aplicar los principios de las 3R (Reemplazo, Reducción, Refinamiento) al uso de animales cuando sea científicamente apropiado.

Especificaciones: Lista de ensayos, referencias o procedimientos analíticos y criterios de aceptación apropiados, que consisten en límites numéricos, rangos u otros criterios para los ensayos descritos. Las especificaciones constituyen estándares críticos de calidad que son propuestos y justificados por el fabricante y aprobados por la Autoridad Regulatoria.

Excipiente: Componente del producto terminado, distinto del ingrediente farmacéutico activo y del material de embalaje, generalmente añadido durante la formulación.

ICH (por sus siglas en inglés): Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano.

Igualdad del producto (*sameness*): A los efectos de la aplicación de los mecanismos de reliance, se entenderá por la igualdad de producto que el medicamento sometido a evaluación por la ANMAT sea esencialmente el mismo que aquel previamente evaluado y autorizado por la Autoridad Reguladora de Referencia (ARR). La verificación de la igualdad del producto deberá considerar todos los aspectos relevantes, incluidos, como mínimo, la misma composición cualitativa y cuantitativa, la misma concentración o potencia, la misma forma farmacéutica, la misma vía de administración y uso previsto, el mismo proceso de fabricación, los mismos elaboradores y proveedores de IFA, así como la misma calidad de los excipientes. Asimismo, deberán ser equivalentes las indicaciones, las condiciones de uso y los datos que sustentan la calidad, seguridad y eficacia del producto. Toda diferencia respecto del producto aprobado por la Autoridad Reguladora de Referencia deberá encontrarse debidamente justificada y evaluada por el titular del registro y por la ANMAT, a fin de determinar si dicha diferencia impacta en la calidad, seguridad o eficacia del producto y si resulta compatible con la aplicación del mecanismo de reliance.

Lote semilla (*Seed lot*): Preparación de células vivas (procariotas o eucariotas) o de virus que constituye el material de partida para el IFA. Un lote semilla es de composición uniforme (aunque no necesariamente clonal), se deriva de un único proceso de cultivo y se fracciona en alícuotas almacenadas en envases adecuados, a partir de las cuales se derivará toda la fabricación futura del producto biológico, ya sea de manera directa o a través de un sistema de lotes semilla. En la presente disposición se utilizan los siguientes términos derivados:

- **Lote semilla maestro (LSM):** Lote o banco de células o virus a partir del cual se derivarán todos los lotes semilla futuros. El LSM representa una colección bien caracterizada de células o virus de composición uniforme. En otros documentos también se lo denomina “lote semilla viral maestro”, “banco semilla maestro” o “antígeno semilla maestro”.

- **Lote semilla de trabajo (LST):** Lote semilla celular o viral derivado por propagación a partir del LSM, bajo condiciones definidas, y utilizado para iniciar la producción de productos biológicos lote a lote. En otros documentos también se lo denomina “lote semilla viral de trabajo”, “banco semilla de trabajo” o “antígeno semilla de trabajo”.

Material de origen / material de partida: Cualquier material utilizado al inicio del proceso de fabricación, según lo descrito en la autorización de comercialización. En general, el término se refiere a una sustancia con propiedades químicas y estructura definidas que aporta uno o más elementos estructurales importantes y/o significativos al ingrediente farmacéutico activo (por ejemplo, en el caso de vacunas: péptidos sintéticos y materiales de partida para adyuvantes). El material de partida de un ingrediente farmacéutico activo obtenido a partir de una fuente biológica se considera constituido por: células; microorganismos; plantas, partes de plantas, hongos macroscópicos o algas; tejidos, órganos o fluidos corporales de origen animal, a partir de los cuales se deriva el ingrediente farmacéutico activo, ya sea directamente (por ejemplo, derivados de plasma, líquido ascítico o pulmón bovino) o indirectamente (por ejemplo, sustratos celulares, células huésped / vector para producción, huevos o cepas virales).

Materias primas: Término general utilizado para designar los componentes de los medios de cultivo, reactivos o solventes destinados a ser utilizados en la producción del material de partida, IFA, intermedios o producto terminado.

Reliance: Acto a través del cual se toma en cuenta y considera el uso de productos/salidas regulatorias emitidos por otras ARR para la propia toma de decisiones manteniendo la independencia y la responsabilidad sobre las decisiones tomadas.

Restricciones urgentes de seguridad: Cambios provisionales en la información del producto debido a una señal de farmacovigilancia, seguridad preclínica o calidad que genera una preocupación seria y que el titular de la autorización de comercialización considera que podría representar un riesgo para la salud humana o animal o para el medio ambiente, y que, por lo tanto, debe comunicarse de inmediato a los prescriptores y usuarios. Esta nueva información tiene repercusión en el uso seguro del producto medicinal, particularmente en relación con uno o más de los siguientes aspectos: indicaciones terapéuticas, posología, contraindicaciones, advertencias, especies objetivo y períodos de retiro.

Sistemas de administración formulados: Para lograr su efecto terapéutico, los ácidos nucleicos, como las moléculas de ARN, deben ser entregados a las células e internalizados por ellas. Las nanopartículas lipídicas están aprobadas para vacunas de ARNm, aunque existen diversos sistemas de liberación formulados en desarrollo. Otros sistemas pueden incluir lípidos, materiales similares a lípidos, polímeros y derivados proteicos.

Sistema de envase cierre: se refiere a los siguientes componentes:

- Envase primario es un componente de embalaje que está en contacto directo o puede entrar en contacto directo con el producto terminado o componentes que contribuyen a la integridad del cierre del contenedor del material de embalaje primario para un producto estéril.

- Envase secundario es un componente de embalaje que no está y no estará en contacto directo con el producto terminado.

- Envase secundario funcional es un material de embalaje que no está en contacto directo con el producto terminado y que proporciona protección adicional o sirve para entregar el producto.

Validación: Demostración, respaldada por evidencia documentada, de que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema produce de manera consistente un resultado que cumple con criterios de aceptación predeterminados.

Vida útil: Período de tiempo durante el cual un ingrediente farmacéutico activo o un producto terminado, cuando se almacena bajo las condiciones establecidas en el rótulo del envase, se espera que cumpla con la especificación, según lo determinado por estudios de estabilidad realizados sobre un número de lotes del producto. La fecha de vencimiento se asigna a cada lote añadiendo el período de vida útil a la fecha de fabricación.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Año de la Grandeza Argentina

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: ANEXO I - CONSIDERACIONES GENERALES PARA LA PRESENTACIÓN DE
MODIFICACIONES POSTERIORES A LA INSCRIPCIÓN EN EL REM DE ESPECIALIDADES
MEDICINALES DE ORIGEN BIOLÓGICO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.