

Tipo norma: NORMATIVA SANITARIA BIOEQUIVALENCIA EN MEDICAMENTOS
CONSUMO HUMANO

Número de Norma: 15

Fecha de publicación: 2023-06-13

Tipo publicación: Registro
Oficial

Estado: Vigente

Número de publicación: 330

Fecha de última modificación: No aplica

RESOLUCIÓN ARCSA-DE-2023-015-AKRG

LA DIRECCIÓN EJECUTIVA DE LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA-
ARCSA, DOCTOR LEOPOLDO IZQUIETA PÉREZ

CONSIDERANDO:

Que, la Constitución de la República del Ecuador en el Artículo 32 establece que: "La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustenta el buen vivir. (...)";

Que, la Constitución de la República del Ecuador en su Artículo 361, sobre el sistema nacional de salud prevé que: "El Estado ejercerá la rectoría del sistema a través de la autoridad sanitaria nacional, será responsable de formular la política nacional de salud, y normará, regulará y controlará todas las actividades relacionadas con la salud, así como el funcionamiento de las entidades del sector";

Que, la Constitución de la República del Ecuador, en su Artículo 363, determina que: "El Estado será responsable de: (...) 7. Garantizar la disponibilidad y acceso a medicamentos de calidad, seguros y eficaces, regular su comercialización y promover la producción nacional y la utilización de medicamentos genéricos que respondan a las necesidades epidemiológicas de la población. En el acceso a medicamentos, los intereses de la salud pública prevalecerán sobre los económicos y comerciales (...)";

Que, la Constitución de la República del Ecuador, en su artículo 424, dispone: "(...) La Constitución es la norma suprema y prevalece sobre cualquier otra del ordenamiento jurídico. Las normas y los actos del poder público deberán mantener conformidad con las disposiciones constitucionales; en caso contrario carecerán de eficacia jurídica (...)";

Que, la Constitución de la República del Ecuador, en su artículo 425, determina que el orden jerárquico de aplicación de las normas será el siguiente: "(...) La Constitución; los tratados y convenios internacionales; las leyes orgánicas; las leyes ordinarias; las normas regionales y las ordenanzas distritales; los decretos y reglamentos; las ordenanzas; los acuerdos y las resoluciones; y los demás actos y decisiones de los poderes públicos (...)";

Que, el Código Orgánico de Planificación y Finanzas Públicas, establece en la Disposición General Cuarta lo siguiente "CUARTA.- Establecimiento de tasas.- Las entidades y organismos del sector público, que forman parte del Presupuesto General del Estado, podrán establecer tasas por la prestación de servicios cuantificables e inmediatos, tales como pontazgo, peaje, control, inspecciones, autorizaciones, permisos, licencias u otros, a fin de recuperar, entre otros, los costos en los que incurrieren por el servicio prestado, con base en la reglamentación de este Código (...)";

Que, la guía de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) es una norma internacional de calidad ética y científica aplicable al diseño, realización, registro y comunicación de los ensayos clínicos en los que participen seres humanos. El cumplimiento de esta norma proporciona una garantía pública de la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, así como también garantiza la credibilidad de los datos del ensayo clínico. El objetivo de esta guía de BPC de la Conferencia Internacional de Armonización (International Conference on Harmonization, ICH) es proporcionar una norma única para la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos, facilitando de este modo la aceptación mutua de datos clínicos por parte de las autoridades reguladoras de estas jurisdicciones;

Que, el Comité de Expertos en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), mediante informe técnico No. 40 de la Serie de Informes Técnicos No. 937 en el anexo 7 proporciona requisitos apropiados sobre estudios "in vivo" e "in vitro" para asegurar la intercambiabilidad del productos farmacéuticos multifuentes (genéricos), sin comprometer la seguridad, calidad y eficacia;

Que, la Ley Orgánica de Salud, en su artículo 6, establece: "Es responsabilidad del Ministerio de Salud Pública: (...) 18.- Regular y realizar el control sanitario de la producción, importación, distribución, almacenamiento, transporte, comercialización, dispensación y expendio de alimentos procesados, medicamentos y otros productos para uso y consumo humano; así como los sistemas y procedimientos que garanticen su inocuidad, seguridad y calidad, (...)";

Que, la Ley Orgánica de Salud, en su artículo 129, menciona: "El cumplimiento de las normas de vigilancia y control sanitario es obligatorio para todas las instituciones, organismos y establecimientos públicos y privados que realicen actividades de producción, importación, exportación, almacenamiento, transporte, distribución, comercialización y expendio de productos de uso y consumo humano. (...)";

Que, la Ley Orgánica de Salud en su Artículo 132, determina que: "Las actividades de vigilancia y control sanitario incluyen las de control de calidad, inocuidad y seguridad de los productos procesados de uso y consumo humano, así como la verificación del cumplimiento de los requisitos técnicos y sanitarios en los establecimientos dedicados a la producción, almacenamiento, distribución, comercialización, importación y exportación de los productos señalados.";

Que, la Ley Orgánica de Salud en el artículo 141, dispone: "La notificación o registro sanitario correspondientes y el certificado de buenas prácticas o el rigurosamente superior, serán suspendidos o cancelados por la autoridad sanitaria nacional a través de la entidad competente, en cualquier tiempo si se comprobase que el producto o su fabricante no cumplen con los requisitos y condiciones establecidos en esta Ley y sus reglamentos, o cuando el producto pudiese provocar perjuicio a la salud, y se aplicarán las demás sanciones señaladas en esta Ley. Cuando se trate de certificados de buenas prácticas o rigurosamente superiores, además, se dispondrá la inmovilización de los bienes y productos.

En todos los casos, el titular de la notificación, registro sanitario, certificado de buenas prácticas o las personas naturales o jurídicas responsables, deberá resarcir plenamente cualquier daño que se produjere a terceros, sin perjuicio de otras acciones legales a las que hubiere lugar".;

Que, la Ley Orgánica de Salud en su Artículo 155, establece que: "Los medicamentos en general, incluyendo los productos que contengan nuevas entidades químicas que obtengan registro sanitario nacional y no sean comercializados por el lapso de un año, serán objeto de cancelación de dicho registro sanitario."

Que, la Ley Orgánica de Salud en el artículo 157, dispone: "La Autoridad Sanitaria Nacional garantizará la calidad de los medicamentos en general y desarrollará programas de fármaco vigilancia y estudios de utilización de medicamentos, entre otros, para precautelar la seguridad de su uso y consumo (...)";

Que, mediante Decreto Ejecutivo No. 1290, publicado en el Registro Oficial Suplemento No. 788 de 13 de septiembre de 2012, y sus reformas, se escinde el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical "Dr. Leopoldo Izquieta Pérez" y se crea el Instituto Nacional de Salud Pública e Investigaciones INSPI y la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez; estableciendo la competencia, atribuciones y responsabilidades de la ARCSA;

Que, mediante Decreto Ejecutivo No. 544 de fecha 14 de enero de 2015, publicado en el Registro Oficial No. 428 de fecha 30 de enero de 2015, se reformó el Decreto Ejecutivo No. 1290 de creación de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria, publicado en el Registro Oficial Suplemento No. 788 de fecha 13 de septiembre de 2012; en el cual se establece en el artículo 10 como una de las atribuciones y responsabilidades de la ARCSA, expedir la normativa técnica, estándares y protocolos para el control y vigilancia sanitaria de los productos y establecimientos descritos en el artículo 9 del referido Decreto;

Que, el Reglamento Sustitutivo de registro sanitario para medicamentos en general Acuerdo Ministerial No. 0586, en el artículo 6, literal t) establece como requisito para la obtención del registro sanitario los estudios de equivalencia "in vitro": ensayo de disolución y estudios de equivalencia "in vivo": bioequivalencia (estudios farmacocinéticos), estudios farmacodinámicos, ensayos clínicos comparativos;

Que, el Reglamento para la aprobación, desarrollo, vigilancia y control de los ensayos clínicos, Acuerdo Ministerial No. 0075, en el artículo 3 establece; "La aprobación para la realización de los ensayos clínicos objeto de este Reglamento es competencia de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, instancia que para ejercer esta atribución deberá cumplir estrictamente con lo dispuesto en la Constitución de la República, normativa internacional, la Ley Orgánica de Salud y demás normas relacionadas al tema. La ARCSA se guiará, además, por las directrices de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial; de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF); las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); y, las Buenas Prácticas Clínicas (tanto de la Conferencia Internacional de Armonización como las de la Red Parf), así como las sucesivas declaraciones y revisiones que actualicen los referidos documentos; u otros de los cuales sea parte el Estado Ecuatoriano";

Que, en el marco de la evaluación para "Designación de Autoridades Reguladoras Nacionales de Medicamentos (ARNs)", la ARCSA del 12 al 14 de septiembre de 2017 recibió la visita de un equipo de la Organización Panamericana de la Salud - OPS, para efectuar una pre evaluación, en la cual se recomendó elaborar la normativa referente a estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad para productos farmacéuticos, así como su implementación de forma gradual;

Que, mediante oficio No. MSP-SRSNS-2023-0265-O, el Subsecretario de Rectoría del Sistema Nacional de Salud, manifiesta lo siguiente: "Durante la reunión, se solicitó analizar la pertinencia de prorrogar la presentación de la bioequivalencia in vitro e in vivo, así como, proporcionar las facilidades a través de convenios u otra figura aplicable con laboratorios especializados en realizar este tipo de estudios, a fin de que los laboratorios farmacéuticos puedan realizar dichos estudios.

Además, en virtud de que este tema generaría un impacto importante en la disponibilidad de medicamentos en los establecimientos de salud de la Red Pública Integral de Salud, ya que afectaría no solo a los medicamentos que constan en

catálogo electrónico del SERCOP, sino a todos los procesos de adquisición de medicamentos debido a la falta de proveedores, o la generación de un mercado monopólico con el riesgo de que no cuente con la suficiente capacidad para proveer al mercado nacional, me permito indicar que el equipo técnico de la Dirección Nacional de Regulación de Medicamentos analizó la información remitida, evidenciándose que más del 90 % de medicamentos tendrían riesgo de falta de proveedor. (...)

Por lo expuesto, muy comedidamente solicito realizar las acciones necesarias a fin de evitar que se produzca desabastecimiento de dichos medicamentos en el mercado nacional."

Que, mediante Informe Técnico No. ARCSA-INF-DTRSNOYA-MED-2023-007 de fecha 13 de marzo de 2023, la Coordinación General Técnica de Certificaciones; manifiesta que hasta la fecha de dicho informe, solo el 11.8% de los titulares de registro sanitario han cumplido, con obligación de presentar estudios de bioequivalencia "in vitro" hasta el 17/03/2023; por tal motivo recomienda a la Dirección Técnica de Elaboración, Evaluación, y Mejora Continua de Normativa, Protocolos, Procedimientos "la evaluación del presente análisis y la pertinencia de la revisión de los plazos de cumplimiento";

Que, mediante Informe Técnico No. ARCSA-INF-DTNS-2023-012 de fecha 09 de mayo de 2023 y mediante Informe Jurídico No. ARCSA-INF-DAJ-2023-020 de fecha 17 de mayo de 2023, la Directora Técnica de Elaboración, Evaluación y Mejora Continua de Normativa, Protocolos y Procedimientos y el Director de Asesoría Jurídica, respectivamente; justifican el requerimiento para emitir una resolución sustitutiva que regule la presentación de estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad para medicamentos en general;

Que, por medio de la Acción de Personal No. AD-145 de fecha 27 de mayo de 2021, la Sra. Ministra de Salud Pública Dra. Ximena Patricia Garzón Villalba, en uso de sus facultades y atribuciones que le confiere la Ley y con base a los documentos habilitantes "Acta de Asamblea Extraordinaria de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez", designa a la Mgs. Ana Karina Ramírez Gómez como Directora Ejecutiva de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez; responsabilidad que ejercerá con todos los deberes, derechos y obligaciones que el puesto exige, a partir del 28 de mayo de 2021;

De conformidad a las atribuciones contempladas en el Artículo 10 y 14 del Decreto Ejecutivo No. 1290, publicado en el Registro Oficial Suplemento No. 788 de 13 de septiembre de 2012 y sus reformas, la Dirección Ejecutiva de la ARCSA.

RESUELVE:

EXPEDIR LA NORMATIVA TÉCNICA SANITARIA SUSTITUTIVA QUE ESTABLECE LOS CRITERIOS Y REQUISITOS PARA DEMOSTRAR BIOEQUIVALENCIA Y BIODISPONIBILIDAD EN LOS MEDICAMENTOS DE USO Y CONSUMO HUMANO

CAPÍTULO I
DEL OBJETO Y ÁMBITO DE APLICACIÓN

Art. 1.- Objeto.- La presente normativa técnica sanitaria tiene por objeto establecer los criterios y requisitos para el desarrollo de los estudios de bioequivalencia (BE) y biodisponibilidad (BD), los requisitos que deben cumplir las instituciones o centros interesados en desarrollar estos estudios y definir los medicamentos que serán objeto de presentación de los estudios de bioequivalencia (BE) y biodisponibilidad (BD).

Art. 2.- Ámbito de aplicación.- Las disposiciones previstas en la presente normativa son de cumplimiento obligatorio para todas las personas naturales o jurídicas, nacionales o extranjeras que sean solicitantes de registro sanitario de medicamentos en general o titulares de los mismos, que requieran la presentación de estudios de Bioequivalencia y Biodisponibilidad; así como para las instituciones o centros nacionales o extranjeros legalmente establecidos y certificados que realicen dichos estudios.

Se excluye de la presente normativa, a los medicamentos biológicos y los gases medicinales.

CAPÍTULO II
DE LAS ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

Art. 3.- Para efectos de la presente normativa técnica sanitaria, se entenderá por:

Alternativas farmacéuticas.- Los medicamentos son alternativa farmacéutica(s) sí contienen el mismo principio activo pero difieren en forma farmacéutica (por ejemplo tabletas frente cápsulas), la concentración, o la composición química (por ejemplo, diferentes sales o esteres); que pueden o no ser bioequivalente o equivalentes terapéuticos al medicamento comparador.

ARCSA.- Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez.

Biodisponibilidad (BD).- Se define como la velocidad y el grado en que el principio activo se absorbe de una forma de dosificación farmacéutica y queda disponible en la circulación general. En base a las consideraciones farmacocinéticas y clínicas, se acepta generalmente que en el mismo sujeto, un curso de tiempo de concentración plasmática esencialmente similar dará como resultado un curso de tiempo de concentración esencialmente similar en el(los) sitio (s) de acción.

Bioequivalencia (BE).- Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si son farmacéuticamente equivalentes o alternativas farmacéuticas, y su biodisponibilidad, en términos de pico (Cmax y Tmax) y exposición total (área bajo la curva (AUC) después de la administración de la misma dosis molar en las mismas condiciones son similares a tal grado que se puede esperar que sus efectos sean esencialmente los mismos.

Bioexención.- Es la prerrogativa de la autoridad regulatoria para eximir de la obligación de tener que presentar estudios de bioequivalencia "in vivo" para el establecimiento de la equivalencia terapéutica la cual puede demostrarse mediante estudios in vitro".

Centro o institución de investigación para Bioequivalencia / Biodisponibilidad.- Son establecimientos públicos o privados certificados por la Autoridad Sanitaria del país, o quien ejerza sus competencias, para realizar estudios de bioequivalencia /biodisponibilidad, con resultados confiables.

Equivalencia farmacéutica.- Dos medicamentos son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad molar de los mismos principios activos en la misma forma farmacéutica si cumplen con los estándares de comparación y si están destinados a ser utilizados por la misma vía de administración. Equivalencia farmacéutica no implica necesariamente una equivalencia terapéutica ya que las diferencias en las propiedades de estado sólido del principio activo los excipientes y/o en el proceso de fabricación y otras variables puede dar lugar a diferencias en el desempeño del producto.

Equivalencia terapéutica.- Dos medicamentos se consideran terapéuticamente equivalentes si son farmacéuticamente equivalentes o alternativas farmacéuticas y si después de la administración de la misma dosis molar sus efectos con respecto tanto a la eficacia y seguridad son esencialmente los mismos cuando se utiliza por la misma vía de administración en las condiciones especificadas en el etiquetado. Este puede ser demostrado por estudios de equivalencia apropiados tales como farmacocinética, farmacodinámica, clínica comparativa y en estudios "in vitro".

Estudio para establecer equivalencia terapéutica.- Es el estudio comparativo-clínico farmacodinámico, de biodisponibilidad o "in vitro" entre un medicamento comparador y otro en estudio.

Lote de producción comercial.- Es un lote de un ingrediente farmacéutico activo o producto farmacéutico terminado, fabricado a escala de producción mediante el uso de equipos en instalaciones especializadas.

Lote piloto.- Es un lote de un ingrediente farmacéutico activo o producto farmacéutico terminado fabricado mediante un procedimiento totalmente representativo y simulando que se aplicará a un lote de producción completa. Por ejemplo, para las formas sólidas de dosificación oral una escala piloto es generalmente, como mínimo, una décima parte de la escala de producción completa o 100,000 tabletas o cápsulas, cualquiera que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial.

Medicamento comparador.- El medicamento comparador corresponde al medicamento que cumple con todos los requisitos de calidad, seguridad y eficacia, es decir, que en el proceso de obtención de registro sanitario haya sido autorizado con base a un expediente completo. Este medicamento no debe haber presentado alertas sanitarias.

En el caso que existan varios medicamentos que cumplan con los requisitos descritos en el inciso anterior, tendrá preferencia el primer medicamento que haya obtenido el registro sanitario nacional el mismo que será indicado por la Agencia.

Medicamento genérico.- Es aquel que se registra y comercializa con la Denominación Común Internacional (DCI) del principio activo, propuesta por la Organización Mundial de la Salud o en su ausencia, con una denominación genérica convencional reconocida internacionalmente. Estos medicamentos deben mantener los niveles de calidad, seguridad y eficacia requeridos para los de marca.

Para la aplicación de la presente normativa se entenderá como medicamento genérico al medicamento multifuente.

Medicamentos multifuentes.- Se refiere a aquellos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, disponibles de más de un fabricante, que pueden o no ser terapéuticamente equivalentes y son considerados en territorio nacional como medicamento genérico.

Plazo.- Se entenderá por plazo a los días calendario, es decir se contará todos los días de la semana incluidos sábados, domingos y feriados.

Principio activo.- Sustancia o mezcla de sustancias responsables del efecto farmacológico específico.

Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB): Es un marco científico para clasificar principios activos basados en su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal. Cuando se combina con la disolución del producto farmacéutico, el SCB tiene en cuenta tres factores principales que rigen la velocidad y el grado de absorción del fármaco (exposición) a partir de formas de dosificación sólidas orales de liberación inmediata disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal.

Solicitante.- Es la persona natural o jurídica que solicita el registro sanitario del medicamento, pudiendo ser el fabricante apoderado o distribuidor autorizado para el efecto.

Titular del registro sanitario.- Es la persona natural o jurídica a cuyo nombre es emitido el certificado de registro sanitario, y es el responsable jurídica y técnicamente de la calidad del producto en el país.

Término.- Se entenderá por término a los días hábiles o laborables.

CAPÍTULO III CONSIDERACIONES GENERALES

Art. 4.- La ARCSA determinará y mantendrá actualizada la lista de principios activos que requieren estudios de bioequivalencia "in vivo" o "in vitro" y la lista de medicamentos comparadores, conforme el Instructivo técnico emitido por la Agencia para el efecto.

Art. 5.- Los estudios de bioequivalencia "in vivo" o "in vitro", se deben realizar de acuerdo a lo indicado en la presente normativa y en el instructivo técnico elaborado por la ARCSA para el efecto.

Art. 6.- Los medicamentos a utilizarse en los estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad, deben provenir de lotes de producción comercial. Cuando los medicamentos no puedan provenir de lotes de producción comercial se pueden utilizar lotes piloto, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, cualquiera que sea mayor y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto entendiéndose que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el correspondiente estudio de bioequivalencia in vitro o in vivo. Los procesos de los lotes de producción comercial o piloto deben estar validados.

Art. 7.- Los solicitantes y los titulares de registros sanitarios de medicamentos cuyos principios activos no consten en el Instructivo técnico elaborado por la ARCSA para el efecto, podrán presentar de forma voluntaria los estudios de Bioequivalencia y Biodisponibilidad siempre y cuando el estudio se haya realizado de acuerdo a lo indicado en la presente normativa y en el instructivo antes mencionado; cuando se trate de estudios realizados en el extranjero, adicionalmente deberá sujetarse a lo establecido en el artículo 12 de la presente resolución.

Para la presentación voluntaria de los estudios de Bioequivalencia y Biodisponibilidad de los medicamentos cuyos principios activos no están determinados en el Instructivo técnico elaborado por la ARCSA para el efecto, la Agencia definirá el medicamento comparador, previa solicitud por parte del regulado.

Art. 8.- La ARCSA aplicará el criterio de BIOEXENCIÓN de acuerdo a los criterios establecidos en el Instructivo técnico elaborado por la Agencia para el efecto, correspondientes a los estudios in vitro.

De los estudios realizados en el Ecuador

Art. 9.- Los estudios "in vitro" que se realicen en el país, deben ser realizados en laboratorios certificados o acreditados en Buenas Prácticas de Laboratorio o ISO 17025, por la Autoridad Competente o por una entidad reconocida por dicha autoridad; el solicitante o titular de registro sanitario debe presentar la certificación o acreditación junto con los estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad.

Art. 10.- Cuando se realicen estudios "in vivo" estos deben estar debidamente autorizados por el Comité de Ética de Investigación en seres humanos oficialmente reconocido por el Ministerio de Salud Pública y posteriormente aprobados por la ARCSA, y deben cumplir con lo dispuesto en la normativa vigente aplicable para la aprobación de Ensayos Clínicos.

Cualquier enmienda en el estudio inicialmente aprobado, debe ser previamente autorizada por el Comité de Ética y por la ARCSA antes de su implementación; excepto cuando sea necesario para eliminar un peligro inmediato que pueda afectar a un sujeto en el ensayo, dicha modificación deberá ser reportado al Comité de Ética y a la ARCSA.

Art. 11.- Los centros que realicen estudios de Bioequivalencia y Biodisponibilidad "in vivo" deben cumplir con Buenas Prácticas Clínicas para lo cual la ARCSA inspeccionará conforme el instructivo técnico elaborado para el efecto, previo el pago de la tasa establecida.

De los estudios realizados en el extranjero

Art. 12.- La ARCSA aceptará estudios de Bioequivalencia y Biodisponibilidad realizados en el extranjero únicamente cuando los mismos han sido previamente analizados y aceptados por agencias reguladoras de alta vigilancia reconocidas por la ARCSA o que provengan de centros certificados y/o reconocidos por las agencias reguladoras antes mencionadas. Para lo cual se deberá presentar la documentación de respaldo que demuestre lo antes señalado.

CAPÍTULO IV DEL COBRO POR DERECHOS DE SERVICIOS

Art. 13.- La aprobación de estudios "in vivo" de Bioequivalencia y Biodisponibilidad realizados en el Ecuador se sujetará al cobro de tasas establecidas para Ensayos Clínicos.

Art. 14.- La modificación al registro sanitario por presentación de estudios de Bioequivalencia y Biodisponibilidad, estarán sujetos al pago de los importes o derechos económicos establecidos en la normativa aplicable vigente.

CAPÍTULO V DE LAS SANCIONES

Art. 15.- El incumplimiento a lo dispuesto en la presente normativa técnica sanitaria será sancionado de conformidad a lo establecido en la Ley Orgánica de Salud y demás normativa aplicable vigente, sin perjuicio de las sanciones civiles administrativas y penales a las que hubiere lugar.

DISPOSICIONES GENERALES

PRIMERA.- Las solicitudes de inscripción de registro sanitario en el Ecuador de los medicamentos cuyos principios activos consten en la lista de principios activos que requieren estudios de bioequivalencia "in vivo" o "in vitro" del instructivo elaborado por la Agencia para el efecto, deben incluir en sus dosieres, los estudios antes mencionados.

SEGUNDA.- El titular del registro sanitario de un medicamento que haya demostrado bioequivalencia y biodisponibilidad a través de estudios "in vivo" o "in vitro", cuando realice un cambio en su proceso o en su fórmula, que se considere podría afectar la biodisponibilidad, deberá presentar nuevos estudios de bioequivalencia conforme la presente normativa y los instructivos técnicos emitidos por la ARCSA. Excepto cuando obtuvo bioequivalencia de forma voluntaria, en cuyo caso, de no presentar los nuevos estudios, perderá su condición de bioequivalente.

TERCERA.- Los Titulares de registro sanitario de medicamentos nacionales o extranjeros que hayan demostrado bioequivalencia, deberán incluir la palabra: BIOEQUIVALENTE, en el empaque secundario del producto. Cuando se requiera imprimir dicha leyenda en un establecimiento diferente al fabricante, el mismo deberá contar con el respectivo certificado de Buenas Prácticas de Manufactura o Buenas Prácticas de Almacenamiento Distribución y Transporte que incluya en su alcance la actividad de impresión, dicho proceso no deberá afectar la integridad o sellado de los envases primario y secundario de los productos, así como tampoco su estabilidad.

Aquellos medicamentos que no cuenten con empaque secundario deberán incluir en su envase primario la información establecida en el inciso anterior.

CUARTA.- Como requisito para la demostración de bioequivalencia y biodisponibilidad, durante el proceso de inscripción o modificación del registro sanitario, el fabricante del medicamento o el titular de registro sanitario debe presentar la validación de los procesos.

QUINTA.- Los procedimientos para la ejecución de los estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad deben ser realizados conforme la normativa aplicable vigente y los instructivos técnicos emitidos por la ARCSA.

SEXTA.- Los registros sanitarios de los medicamentos que contienen los principios activos detallados en la lista de principios activos con exigencia de estudios de bioequivalencia del Instructivo técnico elaborado por la ARCSA para el efecto, y que no cuenten con estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad dentro de los plazos establecidos en dicho instructivo; serán suspendidos hasta por un (1) año, para que el titular del registro sanitario demuestre la condición de medicamento bioequivalente, caso contrario será cancelado de forma definitiva, conforme al Art. 155 de la Ley Orgánica de Salud o el documento que la sustituya.

SÉPTIMA.- El instructivo técnico elaborado por la ARCSA con las instrucciones para el cumplimiento de la presente normativa, forma parte integral de la presente resolución, es de cumplimiento obligatorio y será actualizado conforme a las necesidades de vigilancia y control establecidas por la ARCSA.

OCTAVA.- Conforme a la recomendación de la OPS, sobre la implementación gradual de las exigencias de demostración de bioequivalencia a los medicamentos multifuente, las actualizaciones de la lista de principios activos que requieren estudios de bioequivalencia "in vivo" o "in vitro", se deberán realizar durante el primer trimestre de cada año, con base a los criterios establecidos en el Instrumento Técnico vigente que la ARCSA emita para el efecto. También se realizará cuando la Autoridad Sanitaria Nacional lo disponga por medio de un informe debidamente motivado.

Para la actualización de la lista antes mencionada se organizarán mesas de trabajo donde podrán participar el Ministerio de Salud Pública, el Comité de Asesores internos de la Agencia, Comités o Grupos de Expertos Externos y otras entidades que la ARCSA considere pertinente.

Cuando un titular de registro sanitario de medicamento, considere que el principio activo de dicho registro debe estar incluido en la lista de principios activos que requieren estudios de bioequivalencia "in vivo" o "in vitro", deberá presentar una solicitud a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, Dr. Leopoldo Izquieta Pérez, con los respectivos sustentos, durante el último trimestre de cada año. La ARCSA organizará la conformación de las mesas de trabajo para el análisis del requerimiento, dentro de los tiempos establecidos en la presente normativa, o antes si la Autoridad Sanitaria Nacional lo dispone.

NOVENA.- El proceso de aprobación por parte de la ARCSA de un estudio de bioequivalencia y biodisponibilidad "in vivo" o "in vitro", será conforme lo establecido en la normativa aplicable vigente y las consideraciones establecidas en el instructivo técnico que se elabore para el efecto.

DISPOSICIONES TRANSITORIAS

PRIMERA.- Cuando se realicen actualizaciones en la lista de principios activos que requieren estudios de bioequivalencia "in vivo" o "in vitro", del instructivo que contempla dicha lista con sus respectivos medicamentos comparadores, los titulares de los registros sanitarios vigentes en el Ecuador y aquellos solicitantes de registro sanitario que se encuentren en proceso de obtención del mismo, previo a la entrada en vigencia de la actualización antes mencionada, que contengan en su composición las nuevas moléculas incluidas en dicha actualización, tendrán un plazo de tres (3) años contados a partir de

la emisión del instructivo actualizado, sin perjuicio de su publicación en el Registro Oficial, para cumplir obligatoriamente con la realización de estudios que demuestren bioequivalencia y biodisponibilidad. Salvo el caso en que la Autoridad Sanitaria Nacional, considere un plazo diferente, por medio de un informe debidamente motivado.

SEGUNDA.- En el término de treinta (30) días contados a partir de la vigencia de la presente resolución, la ARCSA deberá actualizar el instructivo técnico con los procedimientos para dar cumplimiento a lo dispuesto en la presente resolución. Como parte de la actualización del instructivo técnico antes mencionado se deberá reeditar la lista de principios activos con exigencia de presentación de estudios de Bioequivalencia y Biodisponibilidad, concediendo un plazo adicional de un (1) año para los principios activos cuyas fechas máximas de entrega se encuentran establecidas para el 17 de marzo de 2023 y 17 de septiembre de 2023.

DISPOSICIÓN DEROGATORIA

Deróguese expresamente la Resolución ARCSA-DE-015-2018-JCGO por medio de la cual se establece los criterios y requisitos para demostrar bioequivalencia y biodisponibilidad en los medicamentos de uso y consumo humano, publicada en Registro Oficial Edición Especial No. 548 del 19 de septiembre de 2018 y todas sus reformas. Deróguese también, cualquier disposición de igual o menor jerarquía, contraria a lo establecido en la presente Resolución.

DISPOSICIÓN FINAL

Encárguese de la ejecución y verificación del cumplimiento de la presente normativa a la Coordinación General Técnica de Certificaciones, Autorizaciones y buenas Prácticas por intermedio de las Direcciones Técnicas competentes, de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria -ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez.

La presente normativa técnica sanitaria entrará en vigencia a partir de su suscripción, sin perjuicio de su publicación en el Registro Oficial.

Dado en la ciudad de Guayaquil el 17 de mayo de 2023.

Abg. Ana Karina Ramírez Gómez, Mgs.

DIRECTORA EJECUTIVA DE LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA - ARCSA, DOCTOR LEOPOLDO IZQUIETA PÉREZ.

LEXIS S.A.