

Agencia Nacional de Regulación,  
Control y Vigilancia Sanitaria



## INSTRUCTIVO EXTERNO

# Inscripción, Reinscripción y Modificación del Registro Sanitario de Medicamentos Biológicos

Versión [2.0]

Coordinación Técnica de Certificaciones, Autorizaciones y Buenas  
Prácticas Sanitaria  
Dirección Técnica de Medicamentos, Productos Naturales, Dispositivos  
Médicos y Reactivos Bioquímicos

Octubre, 2020

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.



Juntos  
lo logramos

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.1-MB-02
	<b>VERSIÓN</b>	2.0
	Página 3 de 13	

### CONTROL DE CAMBIOS

Versión	Descripción	Fecha de Actualización
1.0	Emisión del instructivo original, mediante el cual se derogan los siguientes instructivos: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Instructivo Externo: Requisitos para la inscripción, reinscripción, homologación y modificación del registro sanitario de medicamentos biológicos extranjeros IE-B.3.2.1-MB-01</li> <li>b. Instructivo de requisitos que se deben adjuntar para la inscripción del registro sanitario de medicamentos biológicos nacionales F-SGC-DEMNP-MB-001</li> <li>c. Instructivo de requisitos que se deben adjuntar para la reinscripción y modificación del registro sanitario de medicamentos biológicos F-SGC-DEMNP-MB-003</li> </ol>	FEBRERO / 2020
2.0	-Inclusión definición de kit de administración -Anexo 1. Modificación del numeral 1.2.6 (requisitos mínimos bajo la denominación "Kit de administración") -Anexo 1. Inclusión de nota aclaratoria en el numeral 1.4.3, referente al kit de administración	OCTUBRE / 2020

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.1-MB-02
	<b>VERSIÓN</b>	2.0
	Página 4 de 13	

## CONTENIDO

1. OBJETIVO.....	5
2. CONSIDERACIONES GENERALES .....	5
3. DEFINICIONES.....	6
4. INSTRUCCIONES .....	9
5. ANEXOS.....	13

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MB-02
	VERSIÓN	2.0
	Página 5 de 13	

## 1. OBJETIVO

Orientar al usuario externo con la descripción detallada, clara y precisa del procedimiento y los requisitos que se deben adjuntar a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana – VUE, para la inscripción (general – homologación), reinscripción y modificación del registro sanitario de medicamentos biológicos.

## 2. CONSIDERACIONES GENERALES

- a. El instrumento legal para la aplicación del presente instructivo es el Reglamento para la obtención del registro sanitario, control y vigilancia de medicamentos biológicos para uso y consumo humano, Acuerdo Ministerial 385 (Registro Oficial Edición Especial 1011, 12-jul.-2019);
- b. Para la aplicación del presente instructivo se recomienda la utilización de los siguientes documentos técnicos: Informes Técnicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Resoluciones de la Asamblea Mundial de Salud, guías del Comité Internacional de Armonización (ICH), guías emitidas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Documentos Técnicos de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RED PARF) y otros documentos oficiales emitidos por agencias reguladoras de alta vigilancia sanitaria que de acuerdo a criterio técnico, la ARCSA, considere necesario;
- c. La inscripción del Registro Sanitario está sujeta al pago del importe establecido en la Ley y normativa correspondiente;
- d. Los requisitos que se mencionan en el presente instructivo y que se adjuntarán a la solicitud de inscripción (general u homologación), reinscripción o modificación, deben ser debidamente escaneados en formato PDF, con caracteres legibles e indelebles. Si los documentos adjuntos exceden la capacidad de almacenamiento del sistema, el usuario debe grabar la información en un disco compacto CD e ingresarlo en Secretaría General de Planta Central o de las Coordinaciones Zonales de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez;
- e. La documentación técnica, específicamente el Módulo 2: Resúmenes y aquella que la Agencia considere pertinente, debe presentarse en idioma castellano; el resto de la información podrá ser presentada en inglés. En el caso de que la documentación del producto importado esté en idioma diferente al castellano o inglés, la traducción será realizada por un traductor titulado y mantendrá consistencia con la del documento original.
- f. La documentación técnica de los Módulos 3, 4 y 5 debe ser firmada por cada uno de los responsables de la evaluación del producto, pudiendo aceptarse documentos con firmas electrónicas. Adicionalmente el solicitante del registro sanitario en el Ecuador podrá presentar un índice que especifique cada uno de los requisitos descritos en los Módulos 1, 2, 3, 4 y 5 (según corresponda) con la firma del responsable técnico en el Ecuador;
- g. Todos los documentos legales provenientes del extranjero deberán estar debidamente legalizados, apostillados si el país forma parte de la Haya o consularizados si no es parte de este tratado;
- h. La solicitud de inscripción (general u homologación), reinscripción o modificación del registro sanitario se enviará vía electrónica a la ARCSA, a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) del portal web ECUAPASS, conforme lo descrito en el Instructivo Externo: Procedimiento para inscripción, reinscripción y modificación del registro sanitario de:

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MB-02
	VERSIÓN	2.0
	Página 6 de 13	

alimentos procesados, medicamentos en general, medicamentos biológicos, medicamentos homeopáticos, productos naturales procesados de uso medicinal, dispositivos médicos, reactivos bioquímicos, plaguicidas y productos higiénicos de uso industrial, a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE);

- i. La información declarada en la VUE (Datos del Solicitante) debe ser la misma información del Permiso de Funcionamiento, de acuerdo al Reglamento Sustitutivo para otorgar permisos de funcionamiento a los establecimientos sujetos a vigilancia y control sanitario, Acuerdo Ministerial Nro. 4712 (Registro Oficial Suplemento 202, 13-mar.-2014) y sus reformas;
- j. Las Casas de Representación Farmacéuticas y las Distribuidoras Farmacéuticas deben contar con el Certificado de Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y Transporte vigente, conforme lo descrito en el Reglamento de Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y Transporte para establecimientos farmacéuticos, Acuerdo Ministerial 4872 (Registro Oficial Suplemento 260, 04-jun.-2014) y sus reformas;
- k. Los laboratorios farmacéuticos deben contar con el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente, conforme lo descrito en la Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos, Resolución ARCSA-DE-008-2018-JCGO (Registro Oficial 257, 07-jun.-2018);
- l. La vigencia de los Registros Sanitarios de medicamentos biológicos para uso y consumo humano, será de cinco (5) años, contados a partir de su fecha de concesión y se registrará con un número único para su comercialización a nivel nacional;
- m. De declararse cancelado el proceso de obtención del registro sanitario por inscripción /reinscripción / modificación el importe por concepto de registro sanitario no será devuelto;
- n. Conforme lo descrito en la Disposición General Séptima del Acuerdo Ministerial 385, en el caso de que la autoridad sanitaria del país extranjero no emita certificados de Registro Sanitario o Certificados de Buenas Prácticas de Manufactura en físico, la ARCSA verificará y aceptará su registro en la página web oficial de dicha autoridad, únicamente cuando el producto o laboratorio Farmacéutico ha sido registrado por autoridades sanitarias de los países cuyas agencias reguladoras de medicamentos han sido calificadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS)/Organización Mundial de la Salud (OMS) como Autoridades de Referencia Regional, así como aquellos registrados por Autoridades Sanitarias de Estados Unidos de América, Canadá, Australia, Japón, por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y por el Ministry of Food and Drug Safety de la República de Corea del Sur. El registro que se verifique en línea deberá estar vigente y conforme la información presentada en la solicitud. En el caso de que la información de la página web oficial de la autoridad sanitaria extranjera no contenga toda la información necesaria, la ARCSA podrá solicitar la documentación de respaldo que avale la información faltante; y,
- o. La ARCSA podrá convocar a su Comité de Asesores Internos o Expertos Externos cuando así lo requiere durante el proceso de obtención de registro sanitario.

### 3. DEFINICIONES

Para la aplicación del presente instructivo se utilizarán las siguientes definiciones:

**Dossier (carpeta completa de documentos para solicitar el registro sanitario).**- Es el expediente de un medicamento en general o producto biológico en el que constan los informes, requisitos técnicos y legales, y demás documentación habilitante que avala la calidad, seguridad y eficacia

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO</b> <b>SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.1-MB-02
	<b>VERSIÓN</b>	2.0
	Página 7 de 13	

del producto para el cual se está solicitando el certificado de registro sanitario a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez.

**Ejercicio de comparabilidad.-** Comparación en igualdad de condiciones entre un medicamento biosimilar y un medicamento biológico de referencia previamente autorizado, con el objeto de establecer su similaridad en cuanto a calidad, seguridad y eficacia. Los medicamentos deben compararse en el mismo estudio y utilizando los mismos procedimientos.

**Estudio clínico.-** Investigación realizada en seres humanos destinada a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y farmacodinámicos de un producto en investigación, e identificar reacciones adversas y estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto en investigación, con el fin de garantizar su seguridad y eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.

**Estudio no clínico.-** Estudio para evaluar la actividad de los efectos del medicamento en animales.

**Hemoderivado.-** Son medicamentos biológicos obtenidos a partir de la sangre y plasma humano, sometidos a procesos de industrialización y estandarización, ofreciéndoles calidad, estabilidad, actividad y especificidad.

**Clasificación de los Hemoderivados y Afines.-** Se considerarán como Homólogos o Heterólogos según su origen:

- Hemoderivados y Afines Homólogos: Derivados sanguíneos o Afines cuyo origen sea humano, ejemplo: albúmina, factores de coagulación y las inmunoglobulinas.
- Hemoderivados y Afines Heterólogos: Derivados sanguíneos o Afines cuyo origen sea animal, ejemplo: toxinas, sueros hiperinmunes.

**Homologación.-** Se entenderá por Homologación el reconocimiento oficial de los Registros Sanitarios otorgados por Autoridades Sanitarias de los países cuyas agencias reguladoras de medicamentos han sido calificadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) / Organización Mundial de la Salud (OMS) como Autoridades de Referencia Regional, así como aquellos Registros Sanitarios otorgados por Autoridades Sanitarias de Estados Unidos de América, Canadá, Australia, Japón, por el proceso centralizado de registro de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y por el Ministry of Food and Drug Safety de la República de Corea del Sur.

Se entenderá también por homologación el reconocimiento oficial de los Registros Sanitarios otorgados por países cuyos medicamentos biológicos, exclusivamente vacunas, han sido precalificadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) / Organización Mundial de la Salud (OMS).

**Kit de administración.-** Comprenderá todos los componentes necesarios para la reconstitución, cargado y para la aplicación de la infusión a realizarse.

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO</b> <b>SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.1-MB-02
	<b>VERSIÓN</b>	2.0
	Página 8 de 13	

**Materiales de partida.**- Toda sustancia de origen biológico tales como microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, células o fluidos de origen humano o animal y los sustratos celulares recombinantes o no.

**Medicamento biológico o producto biológico.**- Es aquel producto o medicamento de uso y consumo humano obtenido a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos, cuyos métodos de fabricación pueden incluir uno o más de los siguientes elementos: Crecimiento de cepas de microorganismos en distintos tipos de sustratos, empleo de células eucariotas, extracción de sustancias de tejidos biológicos, incluidos los humanos, animales y vegetales, los productos obtenidos por ADN recombinante o hibridomas. La propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otros.

Son considerados medicamentos biológicos:

- Vacunas;
- Hemoderivados procesados y afines;
- Medicamentos biotecnológicos y biosimilares, y
- Otros biológicos como: alérgenos de origen biológico, sueros inmunes y otros que la autoridad sanitaria determine, previo al cumplimiento de los requisitos establecidos para su categorización.

**Medicamento biotecnológico.**- Se consideran aquellos productos de origen biológico de tipo proteico obtenidos por procesos biotecnológicos (ingeniería genética), u obtenidos por medio de técnicas de combinación de ácidos nucleicos del ADN recombinante, tecnología de hibridomas o líneas celulares continuas transformadas, expresadas en tejidos animales o en formas de vida microbiana, incluyendo a los anticuerpos monoclonales, enzimas, hormonas, citoquinas. En su mayoría estos productos son empleados en terapias de enfermedades crónicas.

**Medicamento biológico de referencia.**- Es aquel utilizando como comparador en los estudios de comparabilidad para el registro de biosimilares, a fin de demostrar similitud en términos de calidad, seguridad y eficacia. Solo un medicamento que haya sido autorizado sobre la base de un expediente o dossier de registro completo a nivel nacional o internacional, ante autoridades reguladoras de alta vigilancia, o ante aquellas reconocidas como autoridades de referencia regional por la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud puede ser utilizado como medicamento biológico de referencia.

**Medicamento biosimilar.**- Medicamento biológico que ha demostrado mediante el ejercicio de comparabilidad que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia al medicamento biológico de referencia.

**Medicamento Innovador.**- Es aquel que ha sido autorizado por la Autoridad Sanitaria sobre la base de un expediente completo de registro; es decir la indicación o las indicaciones de uso fueron autorizadas sobre la base de los datos completos de calidad, eficacia y seguridad.

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

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO</b> <b>SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MB-02
	VERSIÓN	2.0
	Página 9 de 13	

**Registro Sanitario.-** Es la certificación otorgada por la autoridad sanitaria nacional para la importación, exportación y comercialización de los productos de uso y consumo humano señalados en el artículo 137 de la Ley Orgánica de Salud. Dicha certificación es otorgada cuando se cumpla con los requisitos de calidad, seguridad, eficacia y aptitud para consumir y usar dichos productos cumpliendo con los trámites establecidos en la citada Ley y sus Reglamentos.

**Reinscripción de Registro Sanitario.-** Es el procedimiento mediante el cual, se actualiza el certificado de Registro Sanitario, una vez concluido su periodo de vigencia, siempre que el medicamento conserve todas las características aprobadas durante la inscripción.

**Servicios de sangre.-** Son establecimientos de alta, mediana y baja complejidad que promocionan la Donación Voluntaria Altruista Repetitiva y No Remunerada de Sangre alogénica y autóloga, colectan sangre y componentes sanguíneos, producen, distribuyen y utilizan componentes sanguíneos. Además gestionan la calidad y la hemovigilancia; de conformidad a la "Tipología sustitutiva para homologar los establecimientos de salud por niveles de mención y servicios de apoyo del Sistema Nacional de Salud", expedida mediante Acuerdo Ministerial No. 5212, publicado en el Registro Oficial Suplemento No. 428 de 30 de enero del 2015, o la norma que lo sustituya.

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

**Vacunas.-** Son medicamentos inmunobiológicos que contienen una o más sustancias antigénicas que, al inocularse, son capaces de inducir inmunidad específica activa, para proteger, reducir la severidad o combatir las enfermedades causadas por el agente que originó los antígenos.

#### 4. INSTRUCCIONES

##### 4.1. Requisitos para la inscripción (general u homologación) y reinscripción del registro sanitario

Para conocer el detalle de los requisitos para el proceso de *Inscripción y Reinscripción del Registro Sanitario de Medicamentos biológicos*, el usuario debe acceder a la Guía de Usuario: Requisitos para la Inscripción y Reinscripción del Registro Sanitario de Medicamentos biológicos. (Ver. Anexo 1)

##### 4.2. Requisitos para la modificación del registro sanitario

Para conocer el detalle de los requisitos para el proceso de *Modificación del Registro Sanitario de Medicamentos biológicos*, el usuario debe acceder a la Guía de Usuario: Requisitos para la Modificación del Registro Sanitario de Medicamentos biológicos. (Ver. Anexo 2)

##### 4.3. Procedimiento para obtener el registro sanitario

###### 4.3.1. Registro sanitario por inscripción general, reinscripción o modificación



<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO</b> <b>SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.1-MB-02
	<b>VERSIÓN</b>	2.0
	Página <b>10</b> de <b>13</b>	

Para obtener el registro sanitario por inscripción, reinscripción o modificación se debe seguir el siguiente procedimiento:

- a. El usuario ingresará vía electrónica a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE), el formulario de solicitud de inscripción/reinscripción/modificación de registro sanitario, tanto para productos con origen nacional como los de fabricación en el extranjero y seleccionará como tipo de inscripción la opción "**General**". Se realizará una solicitud individual por cada forma farmacéutica y concentración de los principios activos;
- b. El usuario escaneará e ingresará en el sistema todos los requisitos descritos en el Anexo 1 o Anexo 2 según el tipo de medicamento biológico y la actividad a realizar. Si los documentos adjuntos exceden la capacidad de almacenamiento del sistema, el usuario debe grabar la información en un disco compacto CD e ingresarlo en Secretaría General de Planta Central o de las Coordinaciones Zonales de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez;
- c. Una vez que el usuario ingrese el formulario de solicitud adjuntando los respectivos documentos de soporte, la ARCSA revisará el formulario conforme a la lista de verificación correspondiente y que la documentación adjunta haya sido cargada en el sistema, adicionalmente la Agencia validará la categoría de pago diferenciado del importe para la obtención del registro sanitario según la normativa vigente de tasas. Esta revisión del formulario no corresponde al análisis técnico legal de la documentación ingresada por el usuario;
- d. En caso de que la documentación no esté completa, se devolverá el trámite al usuario por única vez para que subsane la observación en el término máximo de cinco (5) días; en caso de no realizarlo en el tiempo establecido o no se subsane la observación, su solicitud reflejará el estado de "solicitud no aprobada" y se cancelará de forma definitiva el proceso;
- e. En caso de que la documentación esté completa, el sistema notificará al usuario el monto a pagar, luego de lo cual dispondrá de diez (10) días término para realizar la cancelación del importe de derecho económico (tasa) correspondiente, caso contrario su solicitud reflejará el estado de "solicitud no aprobada" y se cancelará de forma definitiva el proceso;
- f. La Agencia generará la factura a nombre del solicitante del registro sanitario;
- g. La ARCSA categorizará la complejidad del trámite clasificándolo como Alto, Medio o Bajo;
- h. La Agencia realizará el análisis técnico - químico y de seguridad – eficacia;
- i. En el caso en que el informe de análisis técnico - químico o de seguridad - eficacia, no haya contenido objeciones, se emitirá el respectivo certificado de registro sanitario. El tiempo del análisis del proceso por parte de la ARCSA dependerá de la complejidad del trámite (inscripción, reinscripción o modificación);
- j. En el caso en que el análisis técnico - químico o de seguridad - eficacia contenga observaciones, se generará a través del sistema un único informe de objeciones que le autorizará al usuario a salvar las mismas por primera vez, en un término máximo de treinta (30) días para medicamentos biológicos de fabricación nacional y un término máximo de sesenta (60) días para medicamentos biológicos de fabricación extranjera;
- k. En el caso en que las objeciones no hayan sido salvadas adecuadamente o no se hayan salvado en el tiempo establecido, la ARCSA autorizará por segunda y última vez al usuario para salvar las observaciones del informe inicial de objeciones, en un término máximo de

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO</b> <b>SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.1-MB-02
	<b>VERSIÓN</b>	2.0
	Página <b>11</b> de <b>13</b>	

treinta (30) días para medicamentos biológicos de fabricación nacional y un término máximo de sesenta (60) días para medicamentos biológicos de fabricación extranjera. Una vez recibidas las objeciones corregidas, si estas son favorables, se emitirá el respectivo certificado de registro sanitario, a través del sistema informático establecido por la Agencia; y,

- I. En el caso en que las objeciones no hayan sido solventadas o no se hayan entregado en el tiempo establecido por una segunda ocasión, el proceso se cancelará definitivamente y el valor de la tasa correspondiente no será devuelto.

**NOTA 1.-** El registro sanitario de medicamentos biológicos concedido podrá ser reinscrito previa solicitud suscrita por el titular del mismo, que deberá ser presentada con al menos noventa (90) días de anticipación a la fecha de su vencimiento.

**NOTA 2.-** Para el caso de registros sanitarios de medicamentos biológicos para uso y consumo humano, que durante su periodo de vigencia no hubiere sufrido cambios o modificaciones en el, en su uso previsto, ni en su calidad, seguridad y eficacia y que no hubiere sido objeto de suspensión por parte de la Autoridad Sanitaria, la reinscripción se realizará automáticamente, sin otro requisito que la solicitud respectiva por parte de su titular, adjuntando una carta declarando que el medicamento biológico no se encuentra incurso en ninguna de las situaciones previstas antes señaladas. Esta solicitud podrá ser presentada hasta el último día de vigencia del registro sanitario.

En aquellos casos en los cuales el medicamento biológico sufrió cambios o modificaciones en él, en su uso previsto, en su calidad, seguridad, eficacia o que fue objeto de una suspensión, el titular del registro sanitario debe ingresar la solicitud de reinscripción con al menos noventa (90) días término de anticipación a la fecha de vencimiento, siguiendo los pasos descritos en la sección 4.3.1.

**NOTA 3.-** Conforme los lineamientos descritos en el Anexo 4 del Informe No. 65 de la Serie de Informes Técnicos No. 993 de la Organización Mundial de la Salud, la Agencia dará prioridad a la solicitud de modificación para la actualización de la cepa de las vacunas de influenza estacional.

#### 4.3.2. Registro sanitario por homologación

Para obtener el registro sanitario (inscripción/reinscripción/modificación) por homologación se debe seguir el siguiente procedimiento:

- a. El usuario ingresará vía electrónica a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE), el formulario de solicitud de inscripción/reinscripción/modificación de registro sanitario de medicamentos biológicos para uso y consumo humano y seleccionará como tipo de

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO</b> <b>SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.1-MB-02
	<b>VERSIÓN</b>	2.0
	Página <b>12</b> de <b>13</b>	

inscripción la opción "**Homologación**". Se realizará una solicitud individual por cada forma farmacéutica y concentración de los principios activos;

- b. El usuario escaneará e ingresará en el sistema todos los requisitos descritos en el Anexo 1 o Anexo 2 según el tipo de medicamento biológico y la actividad a realizar. Si los documentos adjuntos exceden la capacidad de almacenamiento del sistema, el usuario debe grabar la información en un disco compacto CD e ingresarlo en Secretaría General de Planta Central o de las Coordinaciones Zonales de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquita Pérez;
- c. Una vez que el usuario ingrese el formulario de solicitud adjuntando los respectivos documentos de soporte, la ARCSA revisará el formulario conforme a la lista de verificación correspondiente y que la documentación adjunta haya sido cargada en el sistema, adicionalmente la Agencia validará la categoría de pago diferenciado del importe para la obtención del registro sanitario según la normativa vigente de tasas. Esta revisión del formulario no corresponde al análisis técnico legal de la documentación ingresada por el usuario;
- d. En caso de que la documentación no esté completa, se devolverá el trámite al usuario por única vez para que subsane la observación en el término máximo de cinco (5) días, en caso de no realizarlo en el tiempo establecido o no se subsane la observación, su solicitud reflejará el estado de "solicitud no aprobada" y se cancelará de forma definitiva, el proceso;
- e. En caso de que la documentación esté completa, el sistema notificará al usuario el monto a pagar, luego de lo cual dispondrá de diez (10) días término para realizar la cancelación del importe de derecho económico (tasa) correspondiente, caso contrario su solicitud reflejará el estado de "solicitud no aprobada" y se cancelará de forma definitiva el proceso;
- f. La Agencia generará la factura a nombre del solicitante del registro sanitario;
- g. La ARCSA categorizará la complejidad del trámite clasificándolo como Alto, Medio o Bajo;
- h. La Agencia realizará el análisis técnico - químico y de seguridad – eficacia;
- i. En el caso en que el informe de análisis técnico - químico o de seguridad - eficacia, no haya contenido objeciones, se emitirá el respectivo certificado de registro sanitario. El tiempo del análisis del proceso por parte de la ARCSA dependerá de la complejidad del trámite (inscripción, reinscripción o modificación);
- j. En el caso en que el análisis técnico - químico o de seguridad - eficacia contenga observaciones, se generará a través del sistema un único informe de objeciones que le autorizará al usuario a salvar las mismas por primera vez, en un término máximo de treinta (30) días para medicamentos biológicos de fabricación nacional y un término máximo de sesenta (60) días para medicamentos biológicos de fabricación extranjera;
- k. En el caso en que las objeciones no hayan sido salvadas adecuadamente o no se hayan salvado en el tiempo establecido, la ARCSA autorizará por segunda y última vez al usuario para salvar las observaciones del informe inicial de objeciones, en un término máximo de treinta (30) días para medicamentos biológicos de fabricación nacional y un término máximo de sesenta (60) días para medicamentos biológicos de fabricación extranjera. Una vez recibidas las objeciones corregidas, si estas son favorables, se emitirá el respectivo certificado de registro sanitario, a través del sistema informático establecido por la Agencia; y,

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.1-MB-02
	<b>VERSIÓN</b>	2.0
	Página <b>13</b> de <b>13</b>	

- I. En el caso en que las objeciones no hayan sido solventadas o no se hayan entregado en el tiempo establecido por una segunda ocasión, el proceso se cancelará definitivamente y el valor de la tasa correspondiente no será devuelto.

**NOTA 4.-** El registro sanitario de medicamentos biológicos concedido por homologación podrá ser reinscrito previa solicitud suscrita por el titular del mismo, que deberá ser presentada con al menos noventa (90) días de anticipación a la fecha de su vencimiento.

**NOTA 5.-** Para el caso de registros sanitarios de medicamentos biológicos para uso y consumo humano, que durante su periodo de vigencia no hubiere sufrido cambios o modificaciones en él, en su uso previsto, ni en su calidad, seguridad y eficacia y que no hubiere sido objeto de suspensión por parte de la Autoridad Sanitaria, la reinscripción se realizará automáticamente, sin otro requisito que la solicitud respectiva por parte de su titular, adjuntando una carta declarando que el medicamento biológico no se encuentra incurso en ninguna de las situaciones previstas antes señaladas. Esta solicitud podrá ser presentada hasta el último día de vigencia del registro sanitario.

En aquellos casos en los cuales el medicamento biológico sufrió cambios o modificaciones en él, en su uso previsto, en su calidad, seguridad, eficacia o que fue objeto de una suspensión, el titular del registro sanitario debe ingresar la solicitud de reinscripción con al menos noventa (90) días término de anticipación a la fecha de vencimiento, siguiendo los pasos descritos en la sección 4.3.2.

## 5. ANEXOS

- ANEXO 1. Guía de Usuario: Requisitos para la Inscripción y Reinscripción del Registro Sanitario de Medicamentos biológicos GE-B.3.2.1-MB-02-01
- ANEXO 2. Guía de Usuario: Requisitos para la Modificación del Registro Sanitario de Medicamentos biológicos GE-B.3.2.1-MB-02-02

Agencia Nacional de Regulación,  
Control y Vigilancia Sanitaria



# ANEXO 1: GUÍA DE USUARIO

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN Y  
REINSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE  
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Versión [2.0]

Octubre, 2020



Juntos  
lo logramos

ANEXO 1  
REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

**CONTENIDO**

1. OBJETIVO.....	2
2. INSTRUCCIONES .....	2
SECCIÓN A.    REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS POR EL PROCESO GENERAL .....	2
SECCIÓN B.    REQUISITOS ESPECÍFICOS PARA EL REGISTRO SANITARIO .....	30
SECCIÓN C.    REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS POR HOMOLOGACIÓN .....	42
SECCIÓN D.    REQUISITOS PARA LA REINSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS .....	44

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

**1. OBJETIVO**

Orientar al usuario externo con la descripción de los requisitos que se deben adjuntar a la solicitud de inscripción del registro sanitario de medicamentos biológicos (mediante el proceso general o por homologación), a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana – VUE.

**2. INSTRUCCIONES**

**SECCIÓN A. REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS POR EL PROCESO GENERAL**

A la solicitud de inscripción de registro sanitario se deben adjuntar los siguientes documentos originales debidamente escaneados en formato PDF, con caracteres legibles. Si los documentos adjuntos exceden la capacidad de almacenamiento del sistema, el usuario debe grabar la información en un disco compacto CD e ingresarlo en Secretaría General de Planta Central o de las Coordinaciones Zonales de la ARCSA. La documentación debe estar organizada siguiendo las recomendaciones establecidas en el Documento Técnico Común (sus siglas en inglés CTD) de la ICH y debe constar de cinco módulos:

Módulo 1: Información administrativa e información de prescripción;

Módulo 2: Resúmenes de los documentos técnicos comunes;

Módulo 3: Información de calidad;

Módulo 4: Informes de estudios no clínicos; y,

Módulo 5: Informes de estudios clínicos.

**MÓDULO 1: Información administrativa e información de prescripción**

**1.1.** Índice del módulo: Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada en este módulo.

**1.2.** Características del medicamento:

1.2.1. Nombre del (de los) Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) (IFA): debe(n) presentarse según Denominación Común Internacional (DCI) y código de acuerdo al Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC por sus siglas en inglés);

1.2.2. Nombre comercial: corresponde al nombre con que se comercializará el medicamento biológico en el país. El nombre no puede sugerir indicación terapéutica o inducir al consumo; de igual manera conforme lo dispuesto en la Resolución WHA 46.19 se desalienta a que el nombre comercial derive de una DCI o que incluya un sufijo o prefijo de una DCI existente;

1.2.3. Composición: fórmula completa cualitativa y cuantitativa, expresada en unidades de peso o volumen del sistema métrico decimal o en unidades convencionales reconocidas internacionalmente, especificando por dosis o unidad posológica;

1.2.4. Forma farmacéutica: ejemplo: solución inyectable, polvo liofilizado para suspensión inyectable;

1.2.5. Vía de administración;

1.2.6. Presentación del medicamento: declarar el contenido o cantidad del medicamento y el tipo de envase primario (sistema envase-cierre) y secundario, si será distribuido en

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

empaquete unitario o de varias unidades en el mismo empaque. Si contiene algún accesorio adicional debe indicarse, pudiendo ser entre otros un dispositivo médico. Para los productos biológicos de administración intravenosa específicamente los factores de coagulación deben detallarse los requisitos mínimos bajo la denominación “Kit de administración” ejemplo: Reconstitución (aguja doble punta con o sin adaptador para conexión vial-diluyente), Cargado (Jeringa con varilla del émbolo) y finalmente en la misma celda se detalle si la infusión a realizarse se realiza a través de un set o equipo de infusión.

- 1.2.7. Descripción e interpretación del código de lote: significa cualquier combinación de letras, figuras o ambos, con la cual el medicamento puede ser identificado en el proceso de manufactura o en la distribución;
- 1.2.8. Fecha de vencimiento, en formato mes/año (por ejemplo: FEB/2018, 02/2018), en caso de no indicar la fecha de vencimiento en formato mes/año deberá explicarse en la etiqueta la interpretación correcta de la fecha;
- 1.2.9. Restricción de administración del medicamento: indicar si el medicamento biológico es de administración exclusiva por parte de profesionales de la salud o en establecimientos de salud, o administrado por pacientes y/o su responsable capacitado, según indique en el prospecto o inserto;
- 1.2.10. Condiciones de almacenamiento: señalar las condiciones de conservación adecuada para el producto, indicando temperatura, humedad, luz u otra condición de cuidado, sin reconstituir y reconstituido, cuando proceda;
- 1.2.11. Condiciones para el manejo y el transporte, cuando proceda; y,
- 1.2.12. Período de validez propuesto para el producto sin reconstituir y reconstituido.

**NOTA 1:** El solicitante del registro sanitario podrá obviar los documentos que contemplen la información descrita en los numerales del 1.2.1 al 1.2.6, y el 1.2.9, 1.2.10, 1.2.12, siempre y cuando dicha información se detalle en la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE).

**1.3. Documentación legal:**

Los documentos legales deben estar debidamente legalizados (apostillados si el país forma parte de la Haya o consularizados si no es parte de este tratado), según corresponda:

- 1.3.1. Contar con nombramiento vigente del representante legal o poder inscrito en el Registro Mercantil en caso de personas jurídicas, información que será verificada en la base de datos de la instancia administrativa competente y cédula de identidad para personas naturales;
- 1.3.2. Número de RUC para persona natural o jurídica;
- 1.3.3. Original de la autorización debidamente suscrita y legalizada del titular del producto, conforme la normativa del país de origen del titular del producto para solicitar el registro sanitario de ser el caso, cuando el trámite no sea solicitado por dicho titular;
- 1.3.4. Nombres, apellidos, número de cédula de identidad del químico farmacéutico o bioquímico farmacéutico, responsable técnico; información que debe detallarse únicamente en la VUE;
- 1.3.5. Número de permiso de funcionamiento del establecimiento farmacéutico del solicitante del registro sanitario, el cual será verificado internamente por la Agencia; y, para el caso que el solicitante corresponda a un servicio de sangre, el permiso de



ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

funcionamiento será el emitido por la Agencia de Aseguramiento de la Calidad de los Servicios de Salud y Medicina Prepagada – ACCESS;

- 1.3.6. Fabricante del o los ingredientes farmacéuticos activos: indicar el nombre, dirección, teléfono, correo electrónico de cada fabricante del o los ingredientes farmacéuticos activos; información que debe detallarse únicamente en la VUE;
- 1.3.7. Fabricante del producto terminado: indicar el o los nombres, dirección, teléfono, correo electrónico, de todos los laboratorios fabricantes que intervienen en el proceso de producción del producto final (información que debe detallarse únicamente en la VUE), y presentar la siguiente información y documentos, incluidos los laboratorios contratados:
  - a. En caso de ser más de un fabricante, especificar las etapas o pasos en que interviene cada uno;
  - b. Certificado vigente de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) del o los fabricante(s) que intervienen en el proceso de producción del medicamento, como del fabricante del o los principio(s) activo(s), del producto terminado, del disolvente, del laboratorio acondicionador del producto terminado, según corresponda. El Certificado de BPM debe indicar las áreas para los cuales está autorizado el establecimiento. En el caso que el medicamento biológico incluya en su presentación comercial un dispositivo médico debe presentarse el certificado de cumplimiento de la Norma ISO 13485 o el Certificado de BPM debidamente legalizado. El o los certificados de BPM del o los fabricantes que intervienen en el proceso de producción del medicamento, deben ser previamente registrados en la herramienta informática de la ARCSA de Buenas Prácticas, el o los código de BPM que se obtengan de dicho registro deben detallarse en la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) en el campo de “Código de referencia”, conforme lo descrito en el Instructivo Externo: Registro del Certificado de BPM extranjero, y obtención de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos extranjeros por parte de la ARCSA IE-B.3.2.3-LF-02; y,
  - c. Para medicamentos biológicos que deben ser reconstituidos debe declararse el nombre, dirección, teléfono, correo electrónico del fabricante del disolvente, en caso que se incluya en su presentación; información que debe detallarse únicamente en la VUE.

**NOTA 2:** Una vez que se obtenga el o los respectivos códigos de BPM y se detallen los mismos en la VUE en el campo de “Código de referencia”, no será necesario adjuntar el o los certificados de BPM del o los fabricantes que intervienen en el proceso de producción del medicamento; sin embargo, el o los certificados de BPM deben permanecer vigentes en la herramienta informática de la ARCSA de Buenas Prácticas.

- 1.3.8. Para medicamentos biológicos importados: Registro Sanitario o su equivalente del producto emitido por la autoridad sanitaria correspondiente del país de origen (país de importación), o el Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) vigente, según el modelo de la OMS, emitido por la autoridad sanitaria competente del o los países del o los fabricantes que intervienen en el proceso de producción del producto

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

terminado o por la autoridad sanitaria competente del país en el cual se registró y se comercializa el medicamento. Se debe detallar en el CPF o en sus anexos la información del laboratorio fabricante del ingrediente farmacéutico activo, del producto terminado, del acondicionador y del disolvente, según corresponda. Cuando el medicamento biológico posea diferentes presentaciones comerciales con diferentes envases primarios, debe presentarse un CPF por cada una de las presentaciones comerciales con diferentes envases primarios o un CPF en el cual se indique todas las presentaciones comerciales. En el caso de que el medicamento biológico contenga en su presentación comercial un dispositivo médico debe estar incluido en los anexos el Certificado de Producto Farmacéutico.

1.3.9. Datos del solicitante para la emisión de la factura.

**1.4. Información técnica del medicamento:**

1.4.1. Resumen de las Características del Producto (RCP) o ficha técnica farmacológica, el cual deberá contener al menos los siguientes datos, no precisamente en el mismo orden:

- a. Nombre del producto (nombre comercial);
- b. Denominación Común Internacional (DCI);
- c. Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) (IFAs) expresado(s) cualitativa y cuantitativamente y lista de los excipientes;
- d. Forma farmacéutica;
- e. Datos clínicos:
  - i. Indicación(es) terapéutica(s);
  - ii. Posología y forma de administración en adultos y, en caso necesario, en niños;
  - iii. Contraindicaciones;
  - iv. Advertencias y precauciones particulares de empleo y, en el caso de los medicamentos inmunológicos, las precauciones especiales que deban tomar las personas que manipulan el medicamento inmunológico y lo administran a los pacientes y, en su caso, las que deba tomar el paciente;
  - v. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción, cuando aplique;
  - vi. Administración durante el embarazo y la lactancia, cuando aplique;
  - vii. Efectos sobre la capacidad de conducir y de usar maquinaria, cuando aplique;
  - viii. Efectos indeseables; y,
  - ix. Sobredosis (síntomas, procedimientos de urgencia, antídotos).
- f. Propiedades farmacológicas:
  - i. Propiedades farmacodinámicas;
  - ii. Propiedades farmacocinéticas; y,
  - iii. Datos preclínicos de seguridad.
- g. Datos farmacéuticos:
  - i. Lista de excipientes;
  - ii. Principales incompatibilidades;

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

- iii. Vida útil del medicamento sin abrir y vida útil del medicamento tras la reconstitución del mismo, cuando aplique;
- iv. Condiciones de almacenamiento o conservación.

1.4.2. Presentación de modelos de etiquetas para cada presentación comercial de los envases primario y secundario, las etiquetas deben estar redactadas en idioma castellano y en caracteres claramente legibles e indelebiles. Una vez aprobado el registro sanitario, en el término máximo de ciento veinte (120) días el titular del registro sanitario debe presentar las etiquetas definitivas (foto del producto o arte de la etiqueta definitiva en formato PDF) con la impresión del número de registro sanitario otorgado a través del sistema que la ARCSA implemente para el efecto, requisito indispensable para la comercialización del medicamento. Las etiquetas deben contener como mínimo la siguiente información:

ENVASE SECUNDARIO:

- a. Nombre comercial del medicamento;
- b. Denominación Común Internacional (DCI) cuando corresponda o nombre del principio activo cuando no exista DCI;
- c. Especificar si el medicamento biotecnológico es innovador o biosimilar, cuando aplique;
- d. Concentración, potencia o título viral, según corresponda;
- e. Número de dosis por vial (para presentación multidosis), según corresponda;
- f. Número de unidades de la forma farmacéutica;
- g. Vía de administración;
- h. Número de lote;
- i. Fórmula cuali-cuantitativa del o los ingredientes farmacéuticos activos en unidades biológicas con su equivalencia en unidades de peso. Incluyendo la lista de los excipientes;
- j. Forma farmacéutica del producto;
- k. Contenido del envase expresado en unidades del Sistema Internacional de unidades de medida, conforme el formato que mantenga cada titular del registro sanitario;
- l. Condiciones de almacenamiento o conservación;
- m. Soluciones utilizadas para reconstituir, cuando aplique;
- n. Instrucciones de preparación y modo de empleo, en el caso que la información sea muy extensa se podrá hacer referencia al prospecto;
- o. Nombre del laboratorio fabricante, ciudad y país del mismo;
- p. En caso de productos acondicionados por una firma distinta al fabricante del producto terminado, debe declararse el nombre, ciudad y país de cada uno, indicando su condición de participación;
- q. Fecha de elaboración y expiración en formato mes/año (por ejemplo: FEB/2018, 02/2018), en caso de no indicar la fecha de vencimiento en el formato indicado deberá explicarse en la etiqueta la interpretación correcta de la fecha. Ejemplo: 20/01 aa/mm, 20/feb aa/mm; con la finalidad de evitar confusiones;

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

- r. Número de registro sanitario, en el caso de tratarse de una etiqueta armonizada que contemple los registros sanitarios de otros países, debe especificarse el número de registro sanitario en el Ecuador;
- s. Modalidad de venta;
- t. Advertencia general: "Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y vigilancia médica";
- u. Advertencias adicionales de acuerdo al o a los ingredientes farmacéuticos activos del producto, en el caso que la información sea muy extensa se podrá hacer referencia al prospecto; y,
- v. En caso de que el producto haya resultado teratogénico, para alguna de las especies animales contempladas en los estudios preclínicos toxicológicos, la advertencia: "Contraindicado en el embarazo o cuando se sospeche su existencia".

ENVASE PRIMARIO:

- a. Nombre comercial del medicamento;
- b. Denominación Común Internacional cuando corresponda o nombre del principio activo cuando no exista DCI;
- c. Contenido del o los ingredientes farmacéuticos activos por dosis o volumen;
- d. Contenido del envase expresado en unidades del Sistema Internacional de unidades de medida, conforme el formato que mantenga cada titular del registro sanitario;
- e. Dosis o número de dosis por vial (para presentación multidosis), según corresponda;
- f. Fórmula cuali-cuantitativa en unidades biológicas con su equivalencia. Se puede excluir los excipientes cuando el envase es muy pequeño;
- g. Vía de administración;
- h. Nombre del fabricante;
- i. Número o código de lote;
- j. Condiciones de almacenamiento o conservación;
- k. Fecha de elaboración y expiración en formato mes/año (por ejemplo: FEB/2018, 02/2018), en caso de no indicar la fecha de vencimiento en el formato indicado deberá explicarse en la etiqueta la interpretación correcta de la fecha. Ejemplo: 20/01 aa/mm, 20/feb aa/mm; con la finalidad de evitar confusiones;
- l. Número de registro sanitario, en el caso de tratarse de una etiqueta armonizada que contemple los registros sanitarios de otros países, debe especificarse el número de registro sanitario en el Ecuador; y,
- m. En caso de que el producto haya resultado teratogénico, para alguna de las especies animales contempladas en los estudios preclínicos toxicológicos, la advertencia: "Contraindicado en el embarazo o cuando se sospeche su existencia".

Si el envase primario por su tamaño no permitiera incluir en la etiqueta todos los datos exigidos en el inciso anterior, la etiqueta debe contemplar la siguiente información:

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

- a. Nombre comercial del medicamento biológico;
- b. Denominación Común Internacional (DCI) cuando corresponda o nombre del principio activo cuando no exista DCI;
- c. Nombre o logotipo del laboratorio fabricante responsable;
- d. Número o código de lote;
- e. Concentración del o de los principios activos;
- f. Contenido del envase expresado en unidades del Sistema Internacional de unidades de medida, conforme el formato que mantenga cada titular del registro sanitario;
- g. Fecha de expiración en formato mes/año (por ejemplo: FEB/2018, 02/2018), en caso de no indicar la fecha de vencimiento en el formato indicado deberá explicarse en la etiqueta la interpretación correcta de la fecha. Ejemplo: 20/01 aa/mm, 20/feb aa/mm; con la finalidad de evitar confusiones;
- h. Vía de administración (pudiendo detallar las siglas); y,
- i. Número de registro sanitario.

Los medicamentos que cuenten con una cuna, un segundo blíster u otro envase mediano (envase que cubre al envase primario, pero que no corresponde al envase secundario o externo) podrán contener la siguiente información en su envase mediano:

- a. Denominación Común Internacional cuando corresponda o nombre del principio activo cuando no exista DCI;
- b. Contenido del o los ingredientes farmacéuticos activos por dosis o volumen;
- c. Dosis o número de dosis por vial (para presentación multidosis), según corresponda;
- d. Fórmula cuali-cuantitativa en unidades biológicas con su equivalencia. Se puede excluir los excipientes;
- e. Vía de administración;
- f. Nombre del fabricante;
- g. Número o código de lote;
- h. Condiciones de almacenamiento o conservación;
- i. Fecha de elaboración y expiración, y;
- j. Número de registro sanitario.

ETIQUETA DEL DISOLVENTE:

- a. Nombre del disolvente;
- b. Contenido del envase expresado en unidades del Sistema Internacional de unidades de medida, conforme el formato que mantenga cada titular del registro sanitario;
- c. Fórmula cuali-cuantitativa de los excipientes. Se puede excluir los mismos cuando el envase es muy pequeño;
- d. Nombre y/o logotipo del fabricante;
- e. Número o código de lote;
- f. Fecha de expiración en formato mes/año (por ejemplo: FEB/2018, 02/2018), en caso de no indicar la fecha de vencimiento en el formato indicado deberá

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

explicarse en la etiqueta la interpretación correcta de la fecha. Ejemplo: 20/01 aa/mm, 20/feb aa/mm; con la finalidad de evitar confusiones; y,  
g. Número de registro sanitario.

1.4.3. Presentación del prospecto, redactado en idioma castellano y con caracteres claramente legibles e indelebles. El prospecto se debe elaborar de conformidad con el resumen de las características del producto y debe contener la siguiente información, no precisamente en el mismo orden:

- a. Nombre comercial del medicamento;
- b. Denominación Común Internacional cuando corresponda o nombre del principio activo cuando no exista DCI;
- c. Especificar si el medicamento biotecnológico es innovador o biosimilar, cuando aplique;
- d. Concentración, potencia o título viral, según corresponda;
- e. Contenido/volumen expresado en unidades del sistema internacional de unidades de medida (Ejemplo: 3 ml);
- f. Principios activos expresados cuali-cuantitativamente y lista de excipientes expresados cualitativamente. Se debe añadir cuando corresponda la Denominación Común Internacional de los ingredientes;
- g. Sustrato celular empleado (cuando aplique);
- h. Vía de administración;
- i. Propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas e inmunológicas, según aplique;
- j. Uso durante el embarazo y lactancia, cuando aplique;
- k. Forma farmacéutica y presentaciones comerciales del medicamento;
- l. Posología/dosis;
- m. Indicaciones terapéuticas;
- n. Precauciones de uso;
- o. Advertencias;
- p. Reacciones adversas;
- q. Contraindicaciones;
- r. Interacciones;
- s. Sobredosis (riesgo e información de cómo manejar el riesgo);
- t. Instrucciones de uso. Si el producto tiene adicionalmente instrucciones a seguir antes del uso del producto también deben ser incluidas;
- u. Condiciones de almacenamiento o conservación y la frase “Manténgase fuera del alcance de los niños” o frase equivalente;
- v. Nombre, ciudad y país del fabricante;
- w. En caso de productos acondicionados por una firma distinta al fabricante del producto terminado, debe declararse el nombre, ciudad y país del acondicionador, indicando su condición de participación; y,
- x. Modalidad de venta.

**Nota:** Para el caso de Kit de administración: Los productos biológicos de administración intravenosa específicamente los factores de coagulación deben detallarse los requisitos mínimos bajo la denominación “Kit de administración” ejemplo: Reconstitución (aguja doble punta con o sin adaptador para conexión vial-diluyente), Cargado (Jeringa con varilla del

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

émbolo) y finalmente en la misma celda se detalle si la infusión a realizarse se realiza a través de un set o equipo de infusión.

- 1.5. Requisitos específicos para cada tipo de medicamento biológico, según lo descrito en la sección B del presente instructivo, excepto aquellos requisitos ya contemplados en esta sección;
- 1.6. Evaluación del riesgo que el medicamento biológico podría representar para el medio ambiente, se debe incluir una evaluación de los posibles riesgos que puede representar la utilización y/o eliminación del medicamento biológico y/o sus productos residuales para el medio ambiente. Este impacto se debe estudiar y se debe prever, caso por caso, las disposiciones particulares destinadas a limitarlo. Cuando el riesgo no pueda descartarse se debe indicar las medidas de precaución y seguridad que deberán adoptarse. Para la evaluación del riesgo se podrá utilizar la guía “Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use” de la Agencia Europea de Medicamentos (sus siglas en inglés EMA).

## MÓDULO 2: MÓDULO RESÚMENES

El objeto del presente módulo es resumir los datos químicos, farmacéuticos y biológicos y los datos no clínicos y clínicos presentados en los módulos 3, 4 y 5 del expediente del registro sanitario. Deben presentarse resúmenes objetivos en los que se incluirán tablas. En los informes se remitirá a las tablas o a la información que contenga la documentación principal presentada en el módulo 3 (documentación química, farmacéutica y biológica), el módulo 4 (documentación no clínica) y el módulo 5 (documentación clínica).

2.1. Índice del módulo: Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada en este módulo.

2.2. Introducción

2.3. Resumen global de la calidad

Debe contener un resumen global de la información relacionada con los datos químicos, farmacéuticos y biológicos. Debe indicarse los parámetros críticos y cuestiones fundamentales en relación con aspectos de calidad, así como la justificación de los casos en los que se sigan las directrices pertinentes. En este documento se expondrán las líneas generales de los datos detallados en el módulo 3.

2.3.S Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) o Principio(s) Activo(s)

2.3.S.1 Información general

2.3.S.2 Fabricación

2.3.S.3 Caracterización

2.3.S.4 Control del Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) o Principio(s) Activo(s)

2.3.S.5 Estándares o materiales de referencia

2.3.S.6 Sistema de envase cierre

2.3.S.7 Estabilidad

2.3.P Medicamento

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

- 2.3.P.1 Descripción y composición del medicamento
- 2.3.P.2 Desarrollo farmacéutico
- 2.3.P.3 Fabricación
- 2.3.P.4 Control de los excipientes
- 2.3.P.5 Control del medicamento
- 2.3.P.6 Estándares o materiales de referencia
- 2.3.P.7 Sistema de envase cierre
- 2.3.P.8 Estabilidad

2.3.A Anexos

- 2.3.A.1 Instalaciones y equipos
- 2.3.A.2 Evaluación de agentes adventicios
- 2.3.A.3 Excipientes

**2.4. Visión general de estudios no clínicos**

Debe presentarse una valoración integrada y crítica de la evaluación no clínica del medicamento en animales/in vitro. Debe incluirse la discusión y justificación de la estrategia de ensayo y de la desviación respecto a las directrices pertinentes.

Se debe evaluar la comparabilidad del material utilizado en los estudios no clínicos, los estudios clínicos y el medicamento que se desea comercializar. De igual manera se debe realizar una evaluación específica de la seguridad de todo nuevo excipiente. Se debe definir las características del medicamento biológico demostradas en los estudios no clínicos y se debe discutir las repercusiones de las conclusiones en relación con la seguridad del medicamento biológico para la utilización clínica prevista en el ser humano.

**2.5. Visión general de estudios clínicos**

La visión general de la parte clínica tiene por objeto ofrecer un análisis crítico de los datos clínicos incluidos en el resumen clínico y el módulo 5. Se expondrán el enfoque del desarrollo clínico del medicamento, incluyendo el diseño del estudio crítico, las decisiones relacionadas con los estudios y la realización de los mismos.

Se debe ofrecer una breve visión general de las conclusiones clínicas, en la que se tratarán las limitaciones importantes y se evaluarán los riesgos y beneficios a partir de las conclusiones de los estudios clínicos. Debe interpretarse de qué modo las conclusiones relativas a la eficacia y a la seguridad justifican la dosis propuesta y las indicaciones y una evaluación de cómo el resumen de características del producto y otros optimizarán los beneficios y afrontarán los riesgos. Se expondrán las cuestiones relativas a la eficacia o la seguridad que se planteen en el desarrollo, así como los problemas pendientes de resolución.

**2.6. Resumen de los estudios no clínicos**

Los resultados de los estudios de farmacología, farmacocinética y toxicología (según corresponda) realizados en animales/in vitro se presentarán como resúmenes objetivos escritos y tabulados, que se presentarán en el orden siguiente:

- 2.6.1. Introducción;
- 2.6.2. Resumen escrito de farmacología;



ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

- 2.6.3. Resumen tabulado de farmacología;
- 2.6.4. Resumen escrito de farmacocinética;
- 2.6.5. Resumen tabulado de farmacocinética;
- 2.6.6. Resumen escrito de toxicología; y,
- 2.6.7. Resumen tabulado de toxicología.

**2.7. Resumen de los estudios clínicos**

Se ofrecerá un resumen objetivo detallado de la información clínica relativa al medicamento que se incluye en el módulo 5. Comprende los resultados de todos los estudios biofarmacéuticos, de los estudios clínicos de farmacología y de los estudios clínicos sobre eficacia y seguridad (según corresponda). Deberá presentarse una sinopsis de cada estudio realizado.

La información clínica resumida se presentará en el orden siguiente:

- 2.7.1. Resumen de los estudios biofarmacéuticos y los métodos analíticos relacionados;
- 2.7.2. Resumen de los estudios clínicos de farmacología;
- 2.7.3. Resumen sobre eficacia clínica;
- 2.7.4. Resumen sobre seguridad clínica;
- 2.7.5. Literatura de referencia; y,
- 2.7.6. Sinopsis de cada estudio.

**MÓDULO 3: INFORMACIÓN DE CALIDAD**

**3.1. Índice del módulo:** Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada en este módulo.

**3.2. Contenido:**

Incluye la información del/los ingrediente(s) farmacéuticos activo(s) (IFA), excipientes (E) y del producto terminado (PT). Este módulo deberá, además proporcionar información detallada sobre los materiales de partida y materias primas utilizados durante las operaciones de fabricación del principio(s) activo(s), y los excipientes incorporados en la formulación del producto terminado.

Debe tener como mínimo la siguiente información:

**3.2.S Ingredientes farmacéutico(s) activo (s) (IFA) o principio(s) activo(s):**

**3.2.S.1 Información general:**

Se presentará una lista de propiedades físico-químicas y otras propiedades relevantes de la sustancia activa, incluyendo la actividad biológica en el caso de los medicamentos biológicos.

**3.2.S.1.1 Nomenclatura.** Se debe proporcionar información sobre la nomenclatura del principio activo incluyendo la denominación común internacional recomendada (DCI).

**3.2.S.1.2 Estructura.** Se proporcionará la fórmula estructural, incluyendo la estereoquímica relativa y absoluta, la fórmula molecular y la masa molecular relativa. En el caso de los medicamentos biotecnológicos, si procede, debe

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

indicarse la secuencia de aminoácidos esquemática y la masa molecular relativa.

3.2.S.1.3 Propiedades generales.

3.2.S.2 Fabricación

3.2.S.2.1 Fabricante (s). Nombre del o los fabricantes que intervienen en el proceso de producción del medicamento.

3.2.S.2.2 Descripción del proceso de fabricación y de los controles en proceso

3.2.S.2.3 Control de materiales.

La descripción del proceso de fabricación del IFA representa el compromiso del solicitante respecto a la fabricación del IFA. Se debe presentar la relación de todos los materiales necesarios para fabricar el (los) IFA(s), identificando en qué parte del proceso se utiliza cada material. Se debe indicar información sobre la calidad y el control de dichos materiales. También se debe presentar información que demuestre que los materiales cumplen los estándares apropiados para su utilización prevista.

Se debe indicar la relación de las materias primas y se debe documentar también su calidad y sus procedimientos de control. Se proporcionarán el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, incluyendo sus contratistas, y cada una de las sedes de producción o instalaciones propuestas dedicadas a la fabricación y control.

Se debe describir y documentar el origen y la historia de los materiales de partida.

Respecto a las medidas específicas de prevención de la transmisión de las encefalopatías espongiiformes animales, el solicitante debe demostrar que el IFA cumple con lo dispuesto en la Nota Explicativa sobre Minimización del Riesgo de Transmisión de los Agentes de la Encefalopatía Espongiiforme Animal publicada por la Comisión en el Diario Oficial de la Unión Europea.

Cuando se usen bancos celulares, se debe demostrar que las características de las células se han mantenido inalteradas en los pasos empleados para la producción y posteriormente.

Los materiales de siembra, los bancos de células, las mezclas de suero o plasma sin elaborar y demás materias de origen biológico, así como, siempre que sea posible, los materiales de los que se hayan obtenido, deben someterse a ensayos para comprobar que están libres de agentes extraños/externos.

Se debe incluir:

- El listado de componentes que intervienen en el proceso de fabricación:
  - Materias primas
  - Reactivos, solventes, catalizadores
  - Materiales intermedios

3.2.S.2.4 Control de las etapas críticas y los productos intermedios

Deben facilitarse, si procede, los ensayos y los criterios de aceptación realizados en cada una de las etapas críticas, información sobre la calidad y el

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

control de los productos intermedios, así como sobre la validación del proceso y/o los estudios de evaluación.

El control de las etapas críticas puede presentarse mediante un diagrama de flujo que incluya:

- Identificación de los puntos críticos
- Controles de proceso y los límites de aceptación
- Relación de los parámetros operacionales
- Controles de las etapas críticas y productos intermedios
  - Declaración para cada etapa crítica identificada y sus especificaciones de calidad
  - Información sobre las especificaciones de calidad de los productos intermedios, en caso de existir
- Información sobre probables polimorfos y métodos de análisis para su determinación cuando existan
- Contenido de estereo-isómeros cuyas proporciones pueda comprometer la eficacia y seguridad del medicamento biológico cuando existan.

3.2.S.2.5 Validación y/o evaluación del proceso

Si la presencia de agentes extraños/externos potencialmente patógenos, es inevitable, el material correspondiente deberá utilizarse únicamente si un tratamiento posterior garantiza su eliminación y/o inactivación, y esto deberá ser validado en el apartado en que se aborde la evaluación de la seguridad viral.

Se debe presentar información (protocolo, análisis de los resultados y conclusiones) sobre los estudios de validación y/o evaluación de procesos y etapas críticas del proceso de fabricación.

3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de fabricación.

Se debe proporcionar una descripción y discusión de los cambios significativos introducidos en el proceso de fabricación durante el desarrollo y/o el lugar de fabricación del IFA.

3.2.S.3 Caracterización

Deben presentarse datos que pongan de manifiesto la estructura y otras características del IFA. Se facilita la confirmación de la estructura del IFA a partir de algún método físico-químico y/o inmuno-químico y/o biológico, así como información sobre las impurezas.

3.2.S.3.1 Elucidación de la estructura y otras características.

3.2.S.3.2 Impurezas.

3.2.S.4 Control del ingrediente farmacéutico activo o principio (s) activo(s)

Se debe presentar información detallada sobre las especificaciones utilizadas para los controles de rutina del o los IFAs, la justificación de la elección de dichas

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

especificaciones, métodos de análisis y su validación. Se deben presentar los resultados del control efectuado en lotes fabricados durante el desarrollo.

3.2.S.4.1 Especificaciones

Descripción completa de los índices o especificaciones de calidad (físicos, químicos y microbiológicos) y límites de aceptación y la referencia de calidad (farmacopea de referencia o propias del fabricante)

3.2.S.4.2 Procedimientos analíticos

- i. Monografía específica, en caso de responder a una farmacopea de referencia
- ii. Descripción completa del método analítico, en caso de ser propio del fabricante

3.2.S.4.3 Validación de los procedimientos analíticos

- i. En productos con especificación de farmacopeas se requiere:
  - Información de la evaluación o ensayo de factibilidad del desempeño del método en caso de que se aplique íntegramente lo establecido en el procedimiento analítico de la farmacopea de referencia.
  - Información sobre la validación de aquellos parámetros que correspondan, en caso de que se realicen modificaciones a lo establecido en el procedimiento analítico de la farmacopea de referencia.
- ii. En los productos con métodos de análisis propios del fabricante deben presentar la validación que refleje los datos experimentales de los parámetros característicos.

3.2.S.4.4 Análisis de lotes

Debe incluirse un certificado de análisis del fabricante con la comprobación de sus respectivas especificaciones de calidad con correspondencia a los lotes utilizados en el producto a ser registrado.

En el caso de que sea más de un IFA, la información solicitada en este punto, debe ser suministrada de forma individual para cada IFA que integre el medicamento.

3.2.S.4.5 Justificación de las especificaciones

Se debe justificar la elección de las especificaciones, métodos de análisis y su validación.

3.2.S.5 Estándares o materiales de referencia

Se deben identificar y describir detalladamente los estándares y preparaciones de referencia.

3.2.S.6 Sistema de cierre del envase

Se debe presentar la descripción del envase y el sistema o sistemas de cierre y sus especificaciones.

3.2.S.7 Estabilidad.

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.S.7.1 Resumen y conclusiones sobre estabilidad.

Deben resumirse los tipos de estudios realizados, los protocolos empleados y los resultados de los estudios.

3.2.S.7.2 Protocolo de estabilidad después de la obtención del registro sanitario y compromiso de estabilidad

3.2.S.7.3 Estudios de estabilidad.

Se debe remitir el estudio de estabilidad que avale el periodo de validez otorgado al IFA, en las condiciones de conservación y sistema envase cierre propuesto, Se deben detallar los resultados del estudio de estabilidad, incluyendo información relativa a los procedimientos analíticos para obtener dichos datos, así como la validación de estos procedimientos.

3.2.P Producto terminado:

Para la descripción del proceso de fabricación del producto terminado, se presentarán como mínimo los siguientes requisitos;

3.2.P.1 Descripción y composición del medicamento.

Se debe describir el producto terminado y su composición. La información debe incluir la descripción de la forma farmacéutica y su composición con todos los componentes del producto terminado, la cantidad de los mismos por unidad y la función:

- a. Del principio(s) activo(s);
- b. Componente(s) los excipientes, cualquiera que sea su naturaleza o la cantidad utilizada, incluyendo los conservantes, adyuvantes, etc.; y,
- c. Cualquier otro dato relevante relacionado con el tipo de envase y, si procede, su sistema de cierre, junto con el detalle de los dispositivos que serán utilizados para la administración del medicamento y que se suministrarán con él.

3.2.P.2 Desarrollo farmacéutico

En esta sección se debe incluir la información sobre los estudios de desarrollo realizados para establecer que la forma farmacéutica, la formulación, el proceso de fabricación, el sistema de cierre del envase, los atributos microbiológicos y las instrucciones de uso son los adecuados para el uso previsto especificado en el expediente de solicitud de registro sanitario.

Los estudios descritos en la presente sección son distintos de las pruebas de controles de rutina que se realizan según las especificaciones. Se deben determinar y describir los parámetros críticos de la formulación y los atributos del proceso que puedan influir en la reproducibilidad del lote, la eficacia del medicamento y su calidad. Los datos de apoyo adicionales, deben remitirse, cuando proceda en las secciones relevantes del Módulo 4 (Informes de estudios no clínicos) y del Módulo 5 (Informes de estudios clínicos) del expediente de solicitud de registro sanitario.

3.2.P.2.1 Componentes del medicamento

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.P.2.1.1 Ingrediente farmacéutico activo. Se deben documentar las características físico-químicas del o los IFAs que puedan influir en la eficacia del producto terminado o en la compatibilidad de los distintos IFAs entre sí en el caso de los productos en los que se combinen.

3.2.P.2.1.2 Excipientes. Se debe documentar la elección de los excipientes, especialmente en relación con sus funciones respectivas y su concentración.

3.2.P.2.2 Medicamento

3.2.P.2.2.1 Desarrollo del proceso de fabricación.

3.2.P.2.2.2 Excedentes.

3.2.P.2.2.3 Propiedades fisicoquímicas y biológicas.

Se debe describir el desarrollo del producto terminado, teniendo en consideración la vía de administración y la utilización propuestas. Debe justificarse cualquier sobredosificación en la formulación (ones). En lo que respecta a las propiedades físico-químicas y biológicas, deben tratarse y documentarse todos los parámetros que conciernen al comportamiento del producto terminado.

3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de fabricación

Se debe presentar la selección y optimización del proceso de fabricación, así como las diferencias entre el (los) proceso(s) de fabricación utilizados para producir lotes clínicos pivotaes y el proceso empleado para la fabricación del producto terminado propuesto.

3.2.P.2.4 Sistema de envase cierre

Se debe documentar la idoneidad del envase y el sistema de cierre empleado para el almacenamiento, el transporte y la utilización del producto terminado. Puede ser necesario considerar la posible interacción entre el medicamento y el envase.

3.2.P.2.5 Atributos microbiológicos

3.2.P.2.6 Compatibilidad

Con el fin de ofrecer información útil y adecuada para el etiquetado, se debe documentar la compatibilidad del producto terminado con los disolventes de reconstitución y los dispositivos de administración.

3.2.P.3 Fabricación

3.2.P.3.1 Fabricante(s): Se debe indicar el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, incluidos sus contratistas, y cada una de las sedes de producción o instalaciones propuestas dedicadas a la fabricación y ensayo;

3.2.P.3.2 Fórmula de composición cuali-cuantitativa: debe suministrarse la fórmula cuali-cuantitativa del lote de producción incluyendo un listado de todos los componentes;

3.2.P.3.3 Descripción del proceso de fabricación y de los sistemas de control del proceso, debe presentarse:

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

- i. Una descripción del proceso de manufactura que incluya todos los pasos o etapas hasta la obtención del producto final, acondicionamiento y etiquetado
- ii. Un flujograma del proceso, que incluya las etapas de formulación, llenado, liofilización (si procede), etiquetado y estuchado, indicando los puntos en los que ocurre el ingreso de material y señalando los pasos intermedios, puntos críticos y los controles del proceso.  
En el caso de que en la fabricación del producto esté involucrado más de un fabricante, el diagrama de flujo debe incluir el (los) paso(s) en que participa cada uno.

3.2.P.3.4 Control de etapas críticas y de los productos intermedios

Se debe incluir los datos relativos a los ensayos de control del producto que puedan realizarse en una fase intermedia del proceso de fabricación, con el fin de asegurar la consistencia de la producción.

Estos ensayos son esenciales para comprobar la conformidad del medicamento biológico con la fórmula cuando, excepcionalmente el solicitante proponga, un método analítico para analizar el producto terminado que no incluya la determinación de todos los IFAs (o de todos los componentes del excipiente sujetos a los mismos requerimientos que las sustancias activas).

3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso.

Se debe presentar la descripción, documentación y resultados de los estudios de validación para las etapas o ensayos críticos utilizados en el proceso de fabricación.

3.2.P.4 Control de los excipientes

Se debe presentar una relación de todos los materiales necesarios para fabricar el (los) excipiente(s), identificando cuando se emplea cada material en el proceso. Se debe facilitar información sobre la calidad y el control de dichos materiales. También se debe presentar información que demuestre que los materiales cumplen los estándares apropiados para su utilización prevista.

3.2.P.4.1 Especificación(es): Debe detallarse las especificaciones de cada excipiente. Relacionar la descripción completa de los índices o especificaciones de calidad (físicos, químicos y microbiológicos). Indicar nombre, referencia de calidad y descripción completa de las especificaciones de calidad (índices y límites de aceptación) de cada uno de los excipientes.

3.2.P.4.2 Descripción de los procedimientos analíticos;

3.2.P.4.3 Validación de los procedimientos analíticos, siempre y cuando su metodología no se encuentre descrita en la farmacopea de referencia;

3.2.P.4.4 Justificación de las especificaciones;

3.2.P.4.5 Excipientes de origen humano o animal

Se debe prestar atención específica a los excipientes de origen humano o animal, respecto a las medidas específicas relativas a la prevención de la transmisión de encefalopatías espongiiformes animales, para lo cual el

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

solicitante debe demostrar asimismo que el medicamento está fabricado con arreglo a la Nota Explicativa sobre Minimización del Riesgo de Transmisión de los Agentes de la Encefalopatía Espongiforme Animal, publicada por la Comisión en el Diario Oficial de la Unión Europea; y,

3.2.P.4.6 Nuevos excipientes

Para los excipientes utilizados por primera vez en un medicamento o para una nueva vía de administración, se debe presentar todos los datos sobre su proceso de fabricación, caracterización y controles de calidad, si procede. Adicionalmente, proporcionar información toxicológica que avale su seguridad.

3.2.P.5 Control del producto terminado

3.2.P.5.1 Especificación(es): Relacionar la descripción completa de los índices o especificaciones de calidad (físicos, químicos y microbiológicos) y límites de aceptación en forma de tabla e independientes de los métodos analíticos y la referencia de calidad (farmacopea de referencia o propias del fabricante).

3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos: información de los métodos analíticos empleados para el control de calidad:

- i. Monografía específica, en caso de responder a una farmacopea de referencia
- ii. Descripción completa del método analítico, en caso de ser propio del fabricante

3.2.P.5.3 Validación de los procedimientos analíticos

- i. En productos con especificación farmacopeica vigente se requiere:
  - Información de la evaluación o estandarización del desempeño del método, en caso de que se aplique íntegramente lo establecido en el procedimiento analítico de la farmacopea de referencia
  - Información sobre la validación de aquellos parámetros que correspondan, en caso de que se realicen modificaciones a lo establecido en el procedimiento analítico de la farmacopea de referencia.
- ii. En los productos con métodos de análisis propios del fabricante es indispensable la validación que refleje los datos experimentales de los parámetros característicos.

3.2.P.5.4 Análisis de lotes: Debe incluirse un certificado con la comprobación de las especificaciones de calidad emitido por el fabricante del producto terminado. En el caso de tratarse de producción inicial de productos en desarrollo, es aceptable que los análisis se realicen en lotes piloto.

3.2.P.5.5 Caracterización de las impurezas.

3.2.P.5.6 Justificación de la especificación (es).

3.2.P.6 Estándares o materiales de referencia: Se debe determinar y describir detalladamente los estándares y materiales de referencia utilizados para poner a



ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

prueba el producto terminado, en caso de que no se hayan presentado anteriormente en el apartado relativo a la sustancia activa.

3.2.P.7 Sistema de cierre del envase: Se debe entregar la descripción del envase y el sistema o sistemas de cierre, incluyendo la identidad de cada material de acondicionamiento primario y sus especificaciones. En las especificaciones se debe incluir la descripción e identificación. Adicionalmente, cuando proceda, detallar los métodos no contemplados en la farmacopea (con su respectiva validación).

3.2.P.8 Estabilidad

3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones sobre estabilidad: Se debe resumir los tipos de estudios realizados, los protocolos empleados y los resultados de los estudios. Se deben presentar los estudios sobre estabilidad, incluyendo la información relativa a los procedimientos de análisis seguidos para obtener los datos, así como la validación de dichos procedimientos.

El estudio de estabilidad podrá realizarse de conformidad con las guías ICH. El estudio de estabilidad debe incluir:

- i. Nombre, concentración y forma farmacéutica del producto;
- ii. Nombre, ciudad y país del fabricante y del envasador (envase primario);
- iii. Protocolo de estabilidad, realizado en mínimo tres lotes, en los cuales se especificará:
  - Número de lote, tamaño de lote
  - Fecha de elaboración del producto
  - Fecha de inicio y finalización del estudio
  - Condiciones de almacenamiento o conservación del producto terminado
  - Especificaciones de cada parámetro
  - Duración del ensayo
  - Parámetros analizados según forma farmacéutica
  - Condiciones de temperatura y humedad del ensayo
  - Resultados obtenidos
  - Discusión y evaluación estadística de los resultados obtenidos si fuera necesario
  - Conclusión: periodo de vida útil propuesto
  - Firma del responsable técnico.

3.2.P.8.2 Protocolo de estabilidad después de la obtención del registro sanitario

Incluir el programa de estabilidad o compromiso de estabilidad a realizar en la etapa de comercialización del producto terminado, incluyendo el número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y las pruebas analíticas a realizar. Estos resultados deben ser presentados para actualizar la información de estabilidad del producto.

Se requiere la presentación de estudios de estabilidad a largo plazo, exclusivamente realizados con lotes industriales, en las condiciones de almacenamiento y sistema envase-cierre aprobados, en los siguientes casos:

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

- i. Para confirmar o ampliar el período de validez aprobado en el registro, cuando los resultados de los estudios de estabilidad acelerado y a largo plazo presentados para la inscripción, fueron obtenidos con lotes pilotos.
- ii. Para confirmar o ampliar el período de validez aprobado en el registro, cuando los resultados del estudio de estabilidad a largo plazo presentados para la inscripción, no cubrían dicho período.

3.2.P.8.3 Datos de estabilidad.

3.2.A Anexos:

3.2.A.1 Instalaciones y equipo.

3.2.A.2 Evaluación de la seguridad respecto a los agentes extraños/externos:

3.2.A.3 Excipientes.

3.2.R Información suplementaria:

3.2.R.1 Esquema de la validación del proceso para el producto terminado.

3.2.R.2 Procedimiento relativo a las encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET), cuando aplique.

3.2.R.3 Protocolo resumido de producción y control de lote, conforme el formato establecido en el Instructivo Externo: Liberación de lotes de medicamentos biológicos. El formato de protocolo resumido de producción y control de lote será presentado para obtener el registro sanitario de vacunas y hemoderivados; en el caso de medicamentos biotecnológicos, biosimilares, sueros y alérgenos, esta información será presentada únicamente durante el proceso de liberación de lote.

**3.3. Referencias bibliográficas.** Se debe proporcionar literatura clave a la que se haga referencia, si corresponde.

**MÓDULO 4: INFORMES DE ESTUDIOS NO CLÍNICOS**

**4.1. Índice del módulo:** Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada en este módulo.

**4.2. Estudios no clínicos,** conforme las directrices científicas de la OPS/OMS, las Guías ICH, las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos- (CEMA), y de otras agencias reguladoras de alta vigilancia sanitaria y demás directrices que la Autoridad Sanitaria considere pertinente.

Los estudios no clínicos a presentar serán evaluados caso a caso, según el tipo de medicamento biológico, sus características, experiencia clínica con este tipo de producto, según corresponda:

- a. Estudios farmacodinámicos
- b. Estudios farmacocinéticos
- c. Estudios de toxicidad

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

d. Informe de inmunogenicidad.

Al realizar el programa del estudio no clínico, debe tenerse en cuenta los siguientes puntos:

- a. Todas las pruebas que requieran la administración reiterada del producto se deben diseñar de modo que tengan en consideración la posible inducción de anticuerpos e interferencia por parte de éstos;
- b. Debe preverse un estudio de la función reproductora, de la toxicidad embrionaria, fetal y perinatal, del potencial mutagénico así como del potencial carcinogénico. Cuando los efectos sean atribuibles a componentes distintos de la sustancia o sustancias activas, el estudio podrá sustituirse por la validación de la eliminación de aquellos.

4.2.1. Farmacología

Estudios farmacodinámicos

Se deben tomar en cuenta los siguientes planteamientos:

- 4.2.1.1. Farmacodinámica primaria, las acciones relacionadas con el uso terapéutico propuesto deben estudiarse y describirse de manera adecuada. Siempre que sea posible se deben realizar ensayos reconocidos y validados, tanto in vivo como in vitro. Deben describirse técnicas experimentales novedosas de manera suficientemente pormenorizada para que puedan reproducirse. Los resultados se deben expresar en términos cuantitativos, utilizando, por ejemplo, curvas dosis-efecto y tiempo-efecto, etc. En la medida de lo posible, se deben establecer comparaciones con los datos correspondientes a una sustancia o sustancias con una acción terapéutica análoga.
- 4.2.1.2. Farmacodinámica secundaria, el solicitante debe investigar las posibles repercusiones farmacodinámicas no deseadas de la sustancia en las funciones fisiológicas. Tales investigaciones se deben realizar en exposiciones correspondientes a la gama terapéutica prevista y por encima de la misma. Las técnicas experimentales, a no ser que sean las que se utilicen habitualmente, se deben describir de forma tal que permitan su reproducción, debiendo el investigador demostrar su validez. Debe estudiarse todo indicio de modificación de las respuestas derivadas de la administración reiterada de la sustancia.
- 4.2.1.3. Seguridad farmacológica.
- 4.2.1.4. Interacciones farmacodinámicas de medicamentos.

4.2.2. Estudios farmacocinéticos

- 4.2.2.1. Métodos analíticos e informes de validación (si los informes separados están disponible)
- 4.2.2.2. Absorción
- 4.2.2.3. Distribución
- 4.2.2.4. Metabolismo
- 4.2.2.5. Excreción
- 4.2.2.6. Interacciones farmacocinéticas de medicamentos (no clínica)
- 4.2.2.7. Otros estudios de farmacocinética

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Se entiende por farmacocinética el estudio del conjunto de procesos que sufre el IFA y sus metabolitos en el organismo. Comprende el estudio de la absorción, la distribución, el metabolismo (bio- transformación) y la excreción de las sustancias.

El estudio de estas distintas fases se puede llevar a cabo principalmente con métodos físicos, químicos o biológicos, y mediante la observación de la actividad farmacodinámica real de la propia sustancia.

Los datos referentes a la distribución y eliminación son necesarios en todos los casos en que dichos datos resulten indispensables para determinar las dosis administrables a seres humanos.

También pueden realizarse estudios in vitro, con la ventaja de la utilización de material humano para su comparación con material animal (es decir, fijación con proteínas, metabolismo, interacción entre medicamentos).

Es necesario el estudio farmacocinético de todas las sustancias farmacológicamente activas. Cuando se trate de nuevas combinaciones de sustancias conocidas que hayan sido estudiadas, no será necesario exigir las investigaciones farmacocinéticas si las pruebas de toxicidad y la experimentación clínica justifican su omisión.

El programa farmacocinético se debe elaborar de modo que sean posibles la comparación y la extrapolación entre animales y seres humanos.

4.2.3. Estudios de toxicidad

Los estudios de toxicidad deben demostrar la toxicidad potencial del producto y los efectos peligrosos o no deseables que pudieran producirse en seres humanos en las condiciones de uso propuestas, valorándose estos efectos en función de la gravedad del estado patológico.

4.2.3.1. Toxicidad por dosis única

Una prueba de toxicidad por dosis única es un estudio cualitativo y cuantitativo de las reacciones tóxicas que pueden derivarse de una administración única del IFA o IFAs contenidos en el medicamento, en las proporciones y en el estado físico-químico en que están presentes en el producto.

4.2.3.2. Toxicidad por administración continuada

Las pruebas de toxicidad por administración continuada tendrán por objeto revelar las alteraciones funcionales y/o anatomo-patológicas subsiguientes a la administración repetida del IFA o de la combinación de IFAs en cuestión y establecer de qué modo se relacionan dichas alteraciones con la posología. Generalmente es aconsejable realizar dos pruebas: una a corto plazo, durante dos a cuatro semanas, y la otra a largo plazo. La duración de la segunda prueba dependerá de las condiciones de la utilización clínica. Su objeto es describir los posibles efectos nocivos, a los que deberá prestarse atención en los estudios clínicos.

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

4.2.3.3. Genotoxicidad

4.2.3.3.1. In vitro

4.2.3.3.2. In vitro (incluyendo evaluaciones toxicocinéticas de apoyo)

El objeto del estudio del potencial mutagénico y clastogénico es revelar las alteraciones que puede causar una sustancia en el material genético de las personas y las células. Las sustancias mutagénicas pueden representar un riesgo para la salud, ya que la exposición a un mutágeno supone el riesgo de inducir una mutación germinal, con la posibilidad de trastornos hereditarios, y el riesgo de mutaciones somáticas, que incluso pueden ser causa de cáncer. Este estudio debe ser presentado por cualquier sustancia nueva.

4.2.3.4. Carcinogénesis (incluyendo evaluaciones toxicocinéticas de apoyo)

4.2.3.4.1. Estudios a largo plazo (en orden por especie; incluidos los estudios de búsqueda de rango que no pueden incluirse adecuadamente bajo toxicidad de dosis repetidas o farmacocinética)

4.2.3.4.2. Estudios a corto o mediano plazo (incluidos los estudios de búsqueda de rango que no pueden incluirse adecuadamente bajo toxicidad de dosis repetidas o farmacocinética)

4.2.3.4.3. Otros estudios

4.2.3.5. Toxicidad en la reproducción y el desarrollo

4.2.3.5.1. Fertilidad y desarrollo embrionario temprano

4.2.3.5.2. Desarrollo embriofetal

4.2.3.5.3. Desarrollo prenatal y posnatal, incluida la función materna.

4.2.3.5.4. Estudios en los que se dosifica y/o evalúa a la descendencia (animales juveniles).

La investigación acerca de posibles alteraciones de la función reproductora masculina o femenina, así como los efectos nocivos para los descendientes, debe realizarse mediante las pruebas pertinentes. En ellas se incluyen los estudios sobre la repercusión en la función reproductora masculina y femenina, sobre los efectos tóxicos y teratógenos en todas las fases de desarrollo desde la concepción a la madurez sexual, así como los efectos latentes, cuando el medicamento investigado ha sido administrado a la mujer durante el embarazo.

Debe justificarse de manera adecuada la omisión de tales pruebas. En función de la utilización indicada del medicamento, podrá justificarse la realización de estudios suplementarios acerca del desarrollo de la descendencia cuando se administra el medicamento.

Los estudios de toxicidad embrionaria y fetal se realizan normalmente con dos especies de mamíferos, una de las cuales no debe ser un roedor. Los estudios perinatales y posnatales se deben llevar a cabo con al menos una especie. Si se sabe que el metabolismo de un medicamento en determinada especie es similar al del hombre, es deseable incluir esa especie. También es deseable que una de las especies sea la misma que la de los estudios de toxicidad por administración continuada.

La concepción del estudio se debe determinar teniendo en cuenta el estado de los conocimientos científicos en el momento de presentarse la solicitud.

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

4.2.3.6. Tolerancia local

El objetivo de los estudios de tolerancia local es determinar si los medicamentos (tanto los IFAs como los excipientes) se toleran en los lugares del cuerpo que pueden entrar en contacto con el medicamento como consecuencia de su administración durante el uso clínico. El procedimiento de prueba debe ser tal que todo efecto mecánico de la administración, o las acciones puramente fisicoquímicas del producto, puedan distinguirse de los efectos toxicológicos o farmacodinámicos.

Deben realizarse las pruebas sobre tolerancia local con el preparado que se está desarrollando para su uso humano, utilizando el vehículo y/o los excipientes en el tratamiento del grupo o grupos de control. Si es preciso, se deben incluir controles y sustancias de referencia positivos.

La concepción de las pruebas de tolerancia local (elección de la especie, duración, frecuencia y vía de administración, dosificación) dependerá del problema que deba investigarse y las condiciones propuestas de administración en la utilización clínica. Debe realizarse la reversibilidad de las lesiones locales cuando resulte pertinente.

Los estudios en animales podrán sustituirse por pruebas validadas in vitro, siempre que los resultados de las pruebas sean de calidad y utilidad análogas para los fines de la evaluación de la seguridad.

4.2.3.7. Otros estudios de toxicidad (cuando aplique)

- 4.2.3.7.1. Antigenicidad
- 4.2.3.7.2. Inmunotoxicidad
- 4.2.3.7.3. Estudios mecanicistas (si no se incluyen en otra parte)
- 4.2.3.7.4. Dependencia
- 4.2.3.7.5. Metabolitos
- 4.2.3.7.6. Impurezas
- 4.2.3.7.7. Otro

4.3. Literatura de referencia.

**MÓDULO 5: INFORMES DE ESTUDIOS CLÍNICOS**

5.1. Índice del módulo: Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada en este módulo.

5.2. Listado en forma de tabla de todos los estudios clínicos.

Contenido:

5.3. Informe de estudios clínicos, conforme las directrices de la OPS/OMS, las Guías ICH, las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y de otras agencias reguladoras de alta vigilancia sanitaria y demás directrices que la Autoridad Sanitaria considere pertinente.

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Los estudios clínicos a presentar serán evaluados caso a caso según el tipo de medicamentos biológicos y sus características, y la experiencia clínica con este tipo de producto, según corresponda:

Ensayos clínicos:

- a. Informes de estudios biofarmacéuticos
- b. Informes de estudios sobre farmacocinética y farmacodinamia
- c. Informes de estudios sobre eficacia y seguridad
- d. Informes de experiencia posterior a la comercialización

Los estudios no clínicos y estudios clínicos contemplados en los Módulos 4 y 5 son aplicables para todos los medicamentos biológicos, excepto para los medicamentos biosimilares mismos que deben cumplir con lo establecido en el apartado B.4 Medicamentos biosimilares de la sección B.

Los datos sobre cada ensayo clínico deben estar suficientemente detallados para permitir un juicio objetivo, y contendrán, en particular:

- a. El protocolo, incluyendo la justificación, los objetivos, el diseño estadístico y la metodología del ensayo, con las condiciones en las que se efectúa y gestiona, así como los pormenores del medicamento objeto de estudio que se emplee;
- b. El (los) certificado(s) de auditoría, cuando se disponga de él (ellos);
- c. La lista de investigadores; cada investigador deberá indicar su nombre, domicilio, cargo, titulación y obligaciones clínicas, hacer constar dónde se llevó a cabo el ensayo y reunir la información relativa a cada uno de los pacientes, incluyendo los impresos de recogida de datos de cada sujeto;
- d. El informe final, firmado por el investigador y para ensayos multicéntricos por todos los investigadores o por el investigador responsable de la coordinación.

El investigador debe indicar en las conclusiones del estudio la seguridad del producto en las condiciones normales de utilización, su tolerancia y su eficacia, aportando todas las precisiones que resulten útiles sobre las indicaciones y contraindicaciones, la posología y la duración media del tratamiento, así como, en caso necesario, las precauciones particulares de uso y los signos clínicos de sobre dosificación. Cuando informe sobre los resultados de un estudio multicéntrico, el investigador principal debe expresar, en sus conclusiones, su opinión sobre la seguridad y eficacia del medicamento que es objeto del estudio en nombre de todos los centros.

Se deben resumir las observaciones clínicas de cada ensayo, indicando:

- a. El número de los sujetos tratados, distribuidos por sexo;
- b. La selección y la distribución por edad de los grupos de pacientes que son objeto de investigación y las pruebas comparativas;
- c. El número de pacientes que hayan sido retirados prematuramente de los ensayos, así como los motivos para ello;
- d. En caso de que se hayan llevado a cabo ensayos controlados según lo dispuesto anteriormente, si el grupo control:
  - i. No ha sido sometido a tratamiento;

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

- ii. Ha recibido un placebo;
  - iii. Ha recibido otro medicamento de efecto conocido; y,
  - iv. Ha recibido un tratamiento no medicamentoso.
- e. La frecuencia de las reacciones adversas observadas;
  - f. Todas las precisiones sobre los pacientes que presenten una especial sensibilidad (ancianos, niños, mujeres embarazadas o en período de menstruación) o cuyo estado fisiológico o patológico exija una especial consideración;
  - g. Parámetros o criterios para evaluar la eficacia, así como los resultados referentes a estos parámetros;
  - h. Una evaluación estadística de los resultados, en la medida en que se requiera por el diseño de los ensayos y las variables implicadas.

Adicionalmente, el investigador debe en todo caso señalar sus observaciones sobre:

- a. Todo indicio de habituación, adicción o dificultad en pacientes que dejan de tomar el medicamento;
- b. Las interacciones observadas con otros medicamentos que se administren simultáneamente;
- c. Los criterios con arreglo a los cuales se excluyó a determinados pacientes de los ensayos;
- d. Toda muerte que se haya producido durante el ensayo o durante el período de seguimiento.

Los datos relativos a una nueva combinación de sustancias medicamentosas deben ser idénticos a los que se exigen en el caso de medicamentos nuevos, y deben justificar la seguridad y la eficacia de la combinación.

Si el medicamento está destinado a ser administrado de forma prolongada, habrá que suministrar datos sobre toda modificación de la acción farmacológica tras una administración reiterada, así como sobre la determinación de una dosificación a largo plazo.

#### 5.3.1. Informes de estudios biofarmacéuticos

El propósito de esta sección es presentar un análisis crítico de cualquier asunto importante relacionado con la biodisponibilidad que pueda afectar la eficacia y/o seguridad de la(s) formulación(es) comercializadas (por ejemplo: Vía de administración / proporcionalidad de la concentración, diferencias entre formulación comercializada y la(s) formulación(es) utilizada(s) en ensayos clínicos).

#### 5.3.2. Informes de estudios pertinentes a la farmacocinética con biomateriales humanos

- 5.3.2.1. Informes de estudios de unión a proteínas plasmáticas
- 5.3.2.2. Informes de metabolismo hepático y estudios de interacción farmacológica
- 5.3.2.3. Informes de estudios que utilizan otros biomateriales humanos

#### 5.3.3. Informes de estudios de farmacocinética humana (PK)

- 5.3.3.1. Informes farmacocinéticos de sujetos sanos e informes de tolerabilidad inicial



ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

5.3.3.2. Farmacocinética del paciente e informes de estudios iniciales de tolerabilidad

5.3.3.3. Informes de estudios farmacocinéticos del factor intrínseco

5.3.3.4. Informes de estudio farmacocinético del factor extrínseco

5.3.3.5. Informes de estudio farmacocinético poblacional

Deben incluir los resultados de estudios comparados en personas sanas, pacientes y poblaciones especiales; relacionada con factores intrínsecos (edad, sexo, raza, fallo renal o hepático) y extrínsecos (fumadores, medicamentos concomitantes, dieta); datos de absorción; distribución (unión a proteínas plasmáticas); metabolismo (ruta metabólica específica, efecto de posible polimorfismo genético y formación de metabolitos activos e inactivos); excreción; interacciones del fármaco con otros productos o sustancias con relevancia clínica.

Este tipo de estudios suelen tener objetivos no terapéuticos y puede ser llevado a cabo en voluntarios sanos. Los fármacos con una potencial toxicidad importante, por ejemplo, fármacos citotóxicos, se estudian en los pacientes. Los estudios pueden ser abiertos, de línea de base controlada o pueden utilizar la randomización al azar y doble ciego, para mejorar la validez de las observaciones.

5.3.4. Informes de estudios de farmacodinámica humana (PD)

5.3.4.1. Informes de estudios farmacodinámicos y PK/PD de sujetos sanos

5.3.4.2. Informes de estudios farmacodinámicos y PK/PD del paciente

- i. Debe demostrarse la acción farmacodinámica correlacionada con la eficacia, incluyendo:
  - La relación dosis-respuesta y su curso temporal,
  - La justificación de la posología y las condiciones de administración,
  - Cuando sea posible, el modo de acción.

Se debe describir la acción farmacodinámica no relacionada con la eficacia.

La demostración de efectos farmacodinámicos en seres humanos no bastará por sí misma para establecer conclusiones en cuanto a un posible efecto terapéutico.

- ii. Cuando el medicamento vaya a administrarse, de forma habitual, simultáneamente con otros medicamentos, deberán proporcionarse datos sobre las pruebas de administración conjunta realizadas para demostrar posibles modificaciones de la acción farmacológica. Se debe investigar las interacciones farmacodinámicas entre las sustancias activas y otros medicamentos o sustancias.

5.3.5. Informes de estudios sobre eficacia y seguridad

5.3.5.1. Informes de estudios clínicos controlados relativos a la indicación declarada

En general, los ensayos clínicos se deben efectuar en forma de ensayos clínicos controlados siempre que sea posible, aleatorizados y, según convenga, en comparación con un placebo y un medicamento conocido, cuyo valor terapéutico esté bien establecido; cualquier otro diseño debe justificarse. El tratamiento asignado al grupo control variará según los casos y dependerá también de consideraciones éticas y del ámbito terapéutico. En este sentido, en ocasiones

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

puede resultar más conveniente comparar la eficacia de un nuevo medicamento con el efecto de un medicamento conocido, cuyo valor terapéutico esté bien establecido, y no con el efecto de un placebo.

En la medida de lo posible, y muy especialmente en ensayos en los que el efecto del producto no pueda medirse objetivamente, se deben tomar medidas para evitar un sesgo, incluyendo métodos de aleatorización y métodos ciegos (de doble ciego).

El protocolo del ensayo debe incluir una descripción pormenorizada de los métodos estadísticos a los que se recurra, del número de pacientes y las razones por las que se incluyen (con el cálculo del valor estadístico del ensayo), el nivel de significación que se use y una descripción de la unidad estadística. Deben documentarse las medidas que se adopten para evitar el sesgo, en particular los métodos de aleatorización. La inclusión de un gran número de pacientes a lo largo de un ensayo no debe considerarse en ningún caso el sustituto válido de un ensayo controlado bien ejecutado.

Los datos sobre seguridad deben realizarse prestando especial atención a hechos que den como resultado la alteración de la dosis o la necesidad de medicación concomitante, hechos nocivos graves, hechos que provoquen la retirada y fallecimientos. Deben determinarse todos los pacientes o grupos que corren mayor riesgo y se debe identificar a los pacientes potencialmente vulnerables que puedan resultar poco numerosos, por ejemplo: niños, embarazadas, personas de edad avanzada delicadas, personas con fuertes anomalías de metabolismo o excreción, etc. Se debe describir la repercusión de la evaluación de la seguridad para los posibles empleos del medicamento.

5.3.5.2. Informes de estudios clínicos no controlados.

5.3.5.3. Informes de análisis de datos obtenidos en diversos estudios.

5.3.5.4. Otros informes de estudios clínicos.

5.3.6. Informes de experiencia posterior a la comercialización

Si el medicamento ya está autorizado en terceros países, debe proporcionarse información sobre reacciones adversas al medicamento en cuestión y a medicamentos que contengan los mismos ingredientes farmacéuticos activos.

5.3.7. Plan de manejo de riesgos, que incluya especificaciones de seguridad del producto, plan de farmacovigilancia y plan de minimización de riesgos, de acuerdo a la "Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para el Funcionamiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFV)", o el instrumento que la sustituya, y de conformidad con la Guía ICH E2E (Farmacovigilancia). En caso de que el producto sea ecuatoriano el titular del Registro Sanitario presentará este Plan de Farmacovigilancia, aprobado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia de la ARCSA.

5.3.8. Informe periódico de seguridad de acuerdo a la "Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para el Funcionamiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFV)", o el instrumento que la sustituya, y de conformidad con la ICH E2C(R2).

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

**5.4. Literatura de referencia.**

Los documentos técnicos del medicamento biológico deben estar debidamente firmados por cada uno de los responsables de la evaluación del producto, pudiendo aceptarse documentos con firmas electrónicas.

**SECCIÓN B. REQUISITOS ESPECÍFICOS PARA EL REGISTRO SANITARIO**

**B.1. VACUNAS, SUEROS INMUNE Y ALÉRGENOS DE ORIGEN BIOLÓGICO**

Para obtener el registro sanitario de una vacuna, suero inmune o alérgeno de origen biológico, deberán presentarse los siguientes requisitos conforme el formato CTD descrito en la sección A, a excepción de aquellos requisitos específicos que no se encuentren contemplados en el formato CTD y que deben presentarse como documento adicional al mismo:

1. Propietario de la vacuna a nivel internacional. Se debe declarar el nombre completo del propietario y los datos de la institución.
2. Para vacunas liofilizadas la declaración del nombre, dirección, teléfono y correo electrónico del productor del diluyente.
3. Responsable de la liberación de lotes de producto terminado, efectuada por el fabricante. Se declarará el nombre y cargo de la persona responsable de liberar los lotes de la vacuna.
4. Evaluación del riesgo para el medio ambiente. Incluir una evaluación de los posibles riesgos que puede representar la utilización y eliminación de la vacuna para el medio ambiente y la formulación de las propuestas respectivas, así como las indicaciones o advertencias a incluir en el etiquetado del producto.
5. En el caso de vacunas de fabricación nacional, previo a su comercialización, la Agencia emitirá el certificado de liberación de cada lote, siempre y cuando haya cumplido con la revisión técnica, documental o ensayos de laboratorio.  
El protocolo resumido de producción y control de calidad, será remitido como parte de los requisitos del Registro Sanitario para su aprobación tanto para vacunas de fabricación nacional como extranjera. Dicho contenido deberá basarse en los modelos recomendados por la OMS para cada tipo de vacuna, a las correspondientes series de informes técnicos. De presentarse cambios o modificaciones en el protocolo deberá ser notificado a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria -ARCSA para su aprobación.
6. En el caso de productos importados, el importador presentará el Certificado de Liberación de Lote, emitido por la Autoridad Sanitaria del país de origen del producto, o por la Autoridad Sanitaria de la Región encargada de su liberación. El Certificado corresponderá al lote que se hace referencia en la documentación de Registro, según proceda.
7. Información acerca de los expertos. Debe enviarse declaración firmada de cada uno de los expertos encargados de la evaluación del producto, desde el punto de vista de calidad, estudios preclínicos y estudios clínicos.
8. Al formulario de solicitud se adicionará la siguiente información técnica:
  - 8.1. Información de los principios activos, misma que será suministrada de forma individual para cada antígeno que integre la vacuna: Información general, materiales de partida y materias primas:
    - a. Nombre o Denominación Común Internacional.

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

- b. Fórmula estructural, molecular y masa molecular relativa (según aplique). En el caso de vacunas sintéticas o conjugadas, incluir la secuencia esquemática de aminoácidos, indicando sitios de glicosilación u otras modificaciones y masa molecular relativa.
- c. Descripción y caracterización del principio activo. Incluyendo propiedades fisicoquímicas y actividad biológica.
- d. Descripción general de las materias primas. Para cada material de partida de origen biológico, empleados en la obtención o extracción del principio activo, se deberá incluir un resumen sobre la seguridad del material:
  - i. Cepa: Información sobre origen, número de pases, identificación, certificados analíticos, procesos de atenuación, obtención o construcción según el tipo de vacuna, estabilidad genética de la cepa.
  - ii. Sistemas de bancos de células semilla/maestro/trabajo: Origen, identificación, caracterización, método de elaboración, certificados analíticos, determinación de agentes extraños, estabilidad, controles y frecuencia de los ensayos, definición del número de pases. En el caso de bancos celulares, demostrar que las características de las células se mantienen inalteradas en los pases empleados en la producción y sucesivos.
  - iii. Huevos embrionados: Información sobre su origen, identificación, y certificados de calidad.
- e. Descripción general de las materias primas. Considerando aquellas empleadas en el proceso de elaboración, de las cuales no deriva directamente el principio activo, tales como medios de cultivo, suero fetal bovino, etc. Debe remitirse información general sobre fabricante(s), certificados de calidad, controles realizados. En el caso de materias primas de origen animal, describir origen, criterios de selección, transporte y conservación y remitir el certificado, de disminución de riesgo de transmisión de agentes relacionados con Encefalopatía Espongiforme Animal, y otros que determine la Autoridad Sanitaria.
- f. Certificados analíticos avalados por el fabricante y el solicitante del registro.

8.2. Para el proceso de fabricación del principio activo, añadir lo siguiente:

- a. Presentar descripción del proceso de fabricación que incluya todas sus etapas:
  - i. Diagrama de flujo del proceso de fabricación, incluyendo los procesos intermedios.
  - ii. Descripción del sistema de identificación de lotes. Definición de lote en cada etapa del proceso, e incluso cuando se realicen mezclas. Además enviará la información correspondiente a la escala de fabricación y tamaño de los lotes.
  - iii. Descripción del proceso de inactivación o de toxificación. Señalar los métodos utilizados y agentes utilizados, parámetros controlados y etapa de producción en que realiza dichos procesos de las vacunas que apliquen.
  - iv. Descripción del proceso de purificación. Señalar el método utilizado, reactivos y materiales empleados, parámetros operacionales controlados y las especificaciones establecidas.
  - v. Descripción del proceso de conjugación. Señalar cuando aplique y cuando se haya realizado alguna modificación del principio activo. Considerar además, que debe

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

- incluirse la información concerniente al origen y control de calidad del material de partida, utilizado para la obtención de la sustancia empleada como proteína transportadora.
- vi. Estabilización del principio activo. Descripción de los pasos realizados para lograr la estabilización del principio activo.
  - vii. Descripción de los procedimientos establecidos para el reprocesamiento del principio activo o cualquier producto intermedio, criterios y justificación empleados.
  - viii. Procedimiento de llenado del principio activo, controles del proceso, descripción del procedimiento para el envasado del principio activo, controles realizados al proceso, criterios de aceptación, tipo de sistema envase cierre empleado para el almacenamiento del principio activo, condiciones de almacenamiento y traslado, cuando proceda.
- b. Control de los materiales.
  - c. Identificación de pasos críticos del proceso y controles realizados. Selección y justificación de las etapas críticas, abarcando desde la inoculación original hasta la obtención del principio activo, definiendo los parámetros operacionales o aspectos a controlar durante las etapas críticas incluyendo las especificaciones de calidad.
  - d. Validación del proceso de fabricación. Descripción de cambios. Información sobre los procedimientos de validación y evaluación de los procedimientos de manufactura, incluyendo el reprocesamiento, establecimiento de pasos críticos y criterios para establecer los límites de control de los pasos críticos.
- 8.3. Caracterización del principio activo. Presentar datos que permitan determinar la estructura y características físico-químicas, inmunológicas y biológicas del principio activo.
- 8.4. Descripción detallada de los estándares o materiales de referencia empleados y sus certificados analíticos.
- 8.5. Información del Producto Terminado. Presentará lo siguiente: Descripción del producto terminado, su composición detallando cada uno de los componentes, principio(s) activo(s), adyuvantes, conservadores, estabilizadores y excipientes, declarando la función de cada uno de ellos. En caso de productos liofilizados, deberá incluirse además la descripción del diluyente y del sistema envase cierre empleado para el diluyente.
- 8.6. Desarrollo farmacéutico. Información sobre los estudios realizados para establecer la forma farmacéutica, formulación, proceso de fabricación y sistema envase cierre de la vacuna a comercializar. Los estudios descritos en este punto son distintos de las pruebas de control de calidad de rutina que se realizan según las especificaciones del producto. Debe incluir los siguientes aspectos:
- a. Principio activo. Compatibilidad con el resto de los componentes del producto terminado, entre ellos adyuvante, preservante, o estabilizadores, según corresponda.
  - b. Producto terminado. Desarrollo de la formulación, considerando la ruta de administración propuesta. Propiedades físico-químicas y biológicas del producto, indicando los parámetros relevantes del desarrollo del producto terminado.
  - c. Desarrollo del proceso de manufactura. Descripción de la selección y optimización del proceso de manufactura, particularmente de los aspectos críticos.
  - d. Justificación de la fórmula cuali-cuantitativa final.

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

8.7. Manufactura del producto terminado

- a. Fórmula del lote. Deberá suministrarse la fórmula del lote de producción incluyendo un listado de todos los componentes.
- b. Descripción del proceso de manufactura. Deberá incluir todos los pasos del mismo e indicar los puntos en los que ocurre el ingreso de material al proceso. Identificar los pasos críticos y los puntos de control del proceso, productos intermedios y producto final.
- c. Pruebas y criterios de aceptación desarrollados para establecer la identificación de los pasos críticos del proceso de manufactura y como fueron controlados.
- d. Presentación de la documentación y resultados de los estudios de validación y evaluación de los procesos de manufactura, incluyendo los pasos críticos empleados. Es necesario además proveer información concerniente a la seguridad viral del producto, cuando proceda.
- e. Descripción del sistema de identificación de lotes. Definición de lote en las etapas de llenado, liofilización (si aplica) y empaque.

8.8. Control de adyuvante, preservantes, estabilizantes y excipientes. Deberá incluir lo siguiente:

- a. Información de las especificaciones de todas las sustancias empleadas en la formulación del producto terminado diferentes al principio activo.
- b. Descripción o referencia bibliográfica de los métodos empleados para el control de estas sustancias.
- c. Validación de los procesos analíticos, información relacionada con los procedimientos analíticos usados para el control de las sustancias empleadas en la formulación del producto final.
- d. Información de las sustancias empleadas en la formulación del producto final.
- e. Información sobre la fuente, origen, descripción de las pruebas de calidad realizadas, especificaciones, determinación de agentes adventicios y seguridad viral.
- f. Empleo de nuevos adyuvantes, preservantes, estabilizantes y excipientes. Cuando se emplee por primera vez en una vacuna de uso humano o para una nueva vía de administración, deberá suministrarse toda la información de fabricación, caracterización y control y los datos que soporten la seguridad establecidos en estudios preclínicos y clínicos, en relación al principio activo empleado.

8.9. Control del producto terminado:

- a. Deberá declararse las especificaciones del producto terminado.
- b. Información sobre los procedimientos analíticos empleados para el control de calidad del producto terminado.
- c. Información sobre la validación de los procedimientos analíticos del producto terminado, incluyendo datos experimentales.
- d. Debe remitirse los protocolos de producción y control de al menos tres (3) lotes de producto terminado y un análisis de los resultados en términos de consistencia de producción. El protocolo resumido de producción y control debe desarrollarse conforme el Instructivo Externo: Liberación de lote de medicamentos biológicos.

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

La consistencia de producción debe mantenerse durante el tiempo de comercialización del medicamento biológico, sin embargo el protocolo podrá ser modificado en respuesta a los cambios en el proceso de producción, el cual deberá ser aprobado por la ARCSA mediante una solicitud de modificación, con la finalidad de mantener la trazabilidad de algún cambio en el proceso de manufactura o en las pruebas de control.

- e. Determinación y caracterización de impurezas según proceda, de acuerdo al método de fabricación de la vacuna sometida a registro sanitario.
  - f. Debe suministrarse la justificación de las especificaciones propuestas para el producto terminado.
  - g. Certificados analíticos avalados por el fabricante y el solicitante del Registro.
- 8.10. Suministrar la información concerniente a los estándares y materiales de referencia empleados en las pruebas de control del producto terminado.
- 8.11. Respecto a la información de las etiquetas y prospecto, el solicitante además de cumplir con los requisitos mencionados en el Capítulo II del Acuerdo Ministerial 385, incluirá el distintivo de identificación del tipo de vacuna.
- 8.12. De los informes preclínicos.
- a. Informes Farmacológicos
    - i. Estudios farmacodinámicos (inmunogenicidad de la vacuna).
    - ii. Estudios farmacodinámicos de adyuvantes (si aplica).
  - b. Informes Farmacocinéticos.
    - i. Estudios farmacocinéticos. Cuando aplique según el tipo de vacuna o cuando se empleen sustancias nuevas en la formulación del producto, nuevas vías de administración o formas farmacéuticas que requieran de la evaluación farmacocinética respectiva.
  - c. Informes toxicológicos
    - i. Toxicología general. Se requiere presentar información sobre:
      - Diseño del estudio y justificación del modelo animal.
      - Especies animales utilizadas, edad y tamaño de los grupos.
      - Dosis, ruta de administración y grupos de control.
      - Parámetros monitoreados.
      - Tolerancia local.
    - ii. Toxicología especial (para las vacunas que procedan). Se requiere presentar información sobre:
      - Investigaciones inmunológicas especiales.
      - Estudios de toxicidad en poblaciones especiales.
      - Estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad, cuando aplique.
      - Estudios de toxicidad reproductiva. Cuando se trate de vacunas a ser administradas en mujeres embarazadas o en edad fértil.

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

- iii. Deberán remitirse los estudios toxicológicos correspondientes, cuando se hayan incorporado nuevas sustancias a la formulación (nuevos adyuvantes, estabilizadores, aditivos), cuando se trate de otras vías de administración de la vacuna, o cuando se trate de nuevas combinaciones.
- iv. Para las vacunas atenuadas, se debe evaluar la posible eliminación del microorganismo "shedding", por las vías naturales de excreción.

8.13. De los Informes de estudios clínicos:

- a. Del contenido de los informes de los estudios clínicos:
  - i. Estudios Fase I. Que informen acerca de la seguridad, tolerancia y reactogenicidad de la vacuna o suero inmune y provean información preliminar de inmunogenicidad en el caso de las vacunas. Dosis y vía de administración deben ser evaluadas con respecto a estos parámetros.
  - ii. Estudios Fase II. Que definan la dosis óptima y eficacia para sueros inmunes y vacunas y esquema de vacunación e inmunogenicidad de componentes activos, solo en el caso de vacunas.
  - iii. Estudios Fase III. Que entreguen información adicional acerca de la eficacia de la vacuna o suero inmune para aplicaciones específicas y una definición más precisa de los efectos adversos asociados al uso del producto.
  - iv. Las vacunas atenuadas deben incluir la evaluación de la eliminación del microorganismo (shedding), la interacción con otras vacunas y la interferencia con anticuerpos maternos.
  - v. Interferencias con otras vacunas.

**B.2. HEMODERIVADOS PROCESADOS O AFINES**

Para obtener el registro sanitario de un hemoderivado procesado o afín, deberán presentarse los siguientes requisitos conforme el formato CTD descrito en la sección A, a excepción de aquellos requisitos específicos que no se encuentren contemplados en el formato CTD y que deben presentarse como documento adicional al mismo:

1. El Archivo Maestro del Plasma, corresponde aquella documentación independiente y separada del expediente técnico que contenga toda la información pormenorizada sobre las características de todo el plasma humano empleado como material de partida y/o materia prima para la fabricación de sustracciones o fracciones, componentes del excipiente e ingredientes farmacéutico(s) o principio(s) activo(s), que forman parte de los medicamentos.

El Archivo Maestro del Plasma, debe ser aprobado por la autoridad sanitaria del país de origen, país donde se obtiene el plasma. En el caso de Ecuador será revisado y verificado por la ARCSA durante el proceso de obtención del registro sanitario, a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE).

El Archivo Maestro del Plasma debe contener la siguiente información técnica:



ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

1.1. Información sobre el origen del plasma:

- 1.1.1. Certificado de cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) o de estándares de calidad, para el procesamiento de obtención del plasma como ingrediente farmacéutico activo para la fabricación de hemoderivados a los Hemocentros y Bancos de Sangre, que será emitida por la autoridad sanitaria del país de origen del plasma; en el caso de Ecuador se emitirá un informe de cumplimiento de los estándares de calidad nacionales o de referencia internacional conforme aplique, por parte de la ARCSA.

**NOTA 3:** En el caso de tener más de un establecimiento responsable de la colecta, análisis, procesamiento y almacenamiento del plasma como ingrediente farmacéutico activo del hemoderivado, se deberá presentar como mínimo el certificado de cumplimiento de BPM o de estándares de calidad del establecimiento responsable del procesamiento del pool de plasma.

- 1.1.2. Información de los establecimientos de salud/servicios de sangre involucrados en el lote o lotes de fabricación, en los que se colecta, analiza, procesa y almacena la sangre o plasma los cuales deben incluir los siguientes documentos emitidos por la autoridad sanitaria del país de origen:

- a. Permiso de funcionamiento, autorización, licencia sanitaria o su equivalente, emitido por la autoridad sanitaria del país de origen. En el Ecuador el permiso de funcionamiento y el Licenciamiento serán emitidos por la Agencia de Aseguramiento de la Calidad de los Servicios de Salud y Medicina Prepagada - ACCESS. En el caso de que participen varios establecimientos en el procesamiento del plasma, deberá presentar los permisos de funcionamiento, autorización, licencia sanitaria o su equivalente de cada establecimiento.
- b. Datos epidemiológicos actualizados sobre infecciones transmisibles por la sangre, según el país de donde provenga la materia prima. En Ecuador esta información será proporcionada por la instancia competente del Ministerio de Salud Pública a la ARCSA quien a su vez proporcionará esta información a los fabricantes.
- c. Normativa aplicable del país de origen, en las cuales se establece los análisis de laboratorio para la sangre o plasma.

- 1.1.3. Descripción de los procesos de selección de los donantes, incluyendo los criterios de inclusión y exclusión de los donantes de sangre y plasma (plasmaféresis), de conformidad a la normativa internacional o normativa nacional aplicable.

- 1.1.4. Descripción del sistema de calidad y trazabilidad utilizado por el servicio de sangre que permita realizar el seguimiento de cada donación desde el establecimiento de colecta de sangre y/o plasma hasta los productos terminados y viceversa.

1.2. Calidad y seguridad del plasma:

- 1.2.1. Cumplimiento de las monografías de la Farmacopea Europea o de la Farmacopea de los Estados Unidos de América; podrá aceptarse el cumplimiento con la monografía

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

de otra farmacopea oficial, para lo cual el solicitante presentará, una copia de monografía traducida al castellano, por un traductor oficial acompañado por la validación de los procedimientos analíticos contenidos en la monografía.

- 1.2.2. Procedimiento de análisis de la sangre, o el plasma en los servicios de sangre o su establecimiento equivalente para detectar agentes infecciosos, incluida la información sobre los algoritmos, los métodos de análisis y los datos de validación de los métodos de análisis empleados.
- 1.2.3. Especificaciones técnicas de las bolsas de colecta de sangre y plasma, y las soluciones anticoagulantes preservantes y otras soluciones contenidas en las bolsas de colecta cuando corresponda.
- 1.2.4. Condiciones de almacenamiento y transporte de plasma.
- 1.2.5. Procedimientos para el mantenimiento de inventarios y/o periodos de cuarentena.
- 1.2.6. Descripción y número de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos realizada a la materia prima (plasma del país de origen), y número de muestras que conforma el pool, cuando aplique.
- 1.2.7. Certificado de cumplimiento de un sistema de gestión de calidad emitido por un organismo certificador o acreditador autorizado en el país de origen, que evidencie los controles y monitoreos desde su colecta, procesamiento, almacenamiento y análisis del plasma.
- 1.2.8. Certificado de liberación de lote o su equivalente del plasma emitido por el establecimiento de salud/ servicio de sangre del país de origen del plasma, según corresponda.
- 1.2.9. Documento que describa el número de análisis de laboratorio realizados en el plasma, métodos de análisis, mecanismos de control y validación de los resultados obtenidos para detectar agentes infecciosos: virus de inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), chagas, sífilis, y otros que determine la Autoridad Sanitaria, de conformidad con los avances tecnológicos y científicos que contribuyan a la seguridad y calidad de los hemoderivados. A su vez debe cumplir con el procedimiento relativo a las encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET) cuando aplique.

Además, en el Archivo Maestro del Plasma se incluirá una lista de los medicamentos para los que es válido el archivo, tanto los medicamentos que han obtenido una autorización de comercialización o registro sanitario, como los que están en proceso de obtención de dicho registro o su equivalente.

2. Contrato entre el fabricante de medicamentos hemoderivados y/o el establecimiento que se ocupa del fraccionamiento o tratamiento del plasma por una parte, y los establecimientos de salud/servicios de sangre que colectan y analizan la sangre o plasma por otra parte; el contrato define las condiciones de interacción acordadas entre ellos.
3. Descripción y número de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos realizada al producto terminado (hemoderivados), incluyendo el número de muestras que conforman el pool, describir además si se realizaron estas pruebas a muestras individuales.
4. Certificado de liberación de lote del hemoderivado, emitido por la autoridad sanitaria del país de origen (país de importación). Para el caso de Ecuador este documento será emitido por la ARCSA, previo a la comercialización de cada lote del medicamento hemoderivado.

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

5. De los informes no clínicos y clínicos.

Los estudios no clínicos y clínicos de hemoderivados deben cumplir con lo establecido en los módulos 4 y 5 de la sección A.

**NOTA 4:** Todos los medicamentos que contengan algún componente derivado de plasma humano deben remitir el Archivo Maestro del Plasma correspondiente al plasma utilizado, como material de partida o materia prima.

**NOTA 5:** Las modificaciones introducidas posteriormente en el Archivo Maestro del Plasma deberán ser aprobadas como una modificación al registro sanitario.

### B.3. MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

Para obtener el registro sanitario de medicamentos biotecnológicos, deberán presentarse los siguientes requisitos conforme el formato CTD descrito en la sección A, a excepción de aquellos requisitos específicos que no se encuentren contemplados en el formato CTD y que deben presentarse como documento adicional al mismo:

1. Especificación del efecto terapéutico del medicamento biotecnológico a registrar, y si es innovador o biosimilar.
2. Información acerca de los expertos. Deberá enviarse declaración firmada de cada uno de los expertos encargados de la evaluación del producto, desde el punto de vista de calidad y ensayos clínicos.
3. Información sobre los materiales de partida y materias primas. Descripción general para cada material de partida de origen biológico, empleados en la obtención o extracción del principio activo: los diseños celulares biotecnológicos (sustratos celulares, sean o no recombinantes, incluidas las células primarias).
4. Descripción de la estructura química, secuencia de aminoácidos, variaciones post-transduccionales, características fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas.
5. Descripción de los bancos de células maestro y de trabajo, utilizados en la fabricación del medicamento biotecnológico, tomando como referencia la guía ICH Q5D.
6. Caracterización del principio activo. Se presentará los siguientes documentos:
  - a. Estructura primaria, indicando los sitios de modificaciones post-transduccionales.
  - b. Estructuras secundaria, terciaria y cuaternaria.
  - c. Masa molecular relativa.
  - d. Comparación entre la molécula producida y la molécula original.
  - e. Caracterización de las formas resultantes de modificaciones post-transduccionales.
  - f. Descripción y justificación para modificaciones realizadas en la molécula postcultura, cuando aplique.
  - g. Determinación de la actividad biológica.
  - h. Determinación del grado de pureza.
  - i. Datos sobre agregados.

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

j. Determinación de las propiedades físico-químicas e inmunoquímicas.

7. Información del proceso de fabricación:

- a. Descripción completa de todo el proceso de fabricación, métodos de fabricación y sus controles durante el proceso, control del sustrato, controles críticos de los productos intermedios, validación del proceso de fabricación. Información sobre los pasos de fermentación, cosecha y purificación, cuando aplique.
- b. Presentar una relación de todos los materiales necesarios para fabricar el (los) principio(s) activo(s), identificando en qué parte del proceso se utiliza cada material. Se facilitará información sobre la calidad y el control de dichos materiales. También se presentará información que demuestre que los materiales cumplen los estándares apropiados para su utilización prevista.
- c. Documentar el origen y la historia de los materiales de partida.
- d. Cuando se usen bancos celulares, deberá demostrarse que las características de las células se han mantenido inalteradas, en los pasos empleados para la producción y posteriormente, tomando como referencia la guía ICH Q5D.
- e. Los materiales de siembra, los bancos de células de los que se hayan obtenido, deberán someterse a ensayos para comprobar que están libres de agentes extraños externos.
- f. Descripción del proceso de inactivación, agente empleado y método para verificar la efectividad del proceso, según aplique.

8. Descripción detallada de los estándares y preparaciones de referencia empleados en la caracterización del producto.

9. Información del producto terminado:

- a. Descripción y composición del producto terminado.
- b. Descripción del desarrollo farmacéutico:
  - Se documentará la elección de los excipientes, especialmente en relación con sus funciones respectivas y su concentración.
  - Deberá justificarse cualquier sobre dosificación en la formulación.
  - En lo que respecta a las propiedades físico-químicas y biológicas, deberán documentarse los parámetros que conciernan al comportamiento del producto terminado.
- c. Caracterización del principio activo en el producto biológico terminado, siendo obligatorio la presentación de:
  - Estructuras Secundaria, Terciaria y Cuaternaria.
  - Determinación de la actividad biológica.
  - Determinación del grado de pureza.
  - Datos sobre agregados.
  - Determinación de las propiedades físico-químicas e inmunoquímicas.
- d. Informe de los ensayos de la estabilidad que incluya la actividad biológica y la detección cuantitativa de productos que se degradan, así como las condiciones climáticas bajo las cuales se realizaron los ensayos.

10. De la información de los estudios no clínicos:

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

- a. Informe de resultados del estudio toxicológico:
  - Toxicidad (aguda y crónica).
  - Genotoxicidad, mutagenicidad, carcinogenicidad.
  - Toxicidad reproductiva.
  - Tolerabilidad.
- b. Informe de estudios farmacocinéticos.

11. Informe de estudios: Estudios fase I, II, III y pruebas de inmunogenicidad.

**NOTA 6:** El solicitante deberá declarar en la etiqueta si el medicamento es innovador o biosimilar.

#### B.4. MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

Para que los medicamentos biotecnológicos sean considerados como medicamentos biosimilares, cumplirán con las siguientes condiciones que se adjuntarán a la solicitud de registro sanitario:

1. La misma vía de administración y concentración. Información en la cual describa las técnicas analíticas utilizadas para detectar diferencias entre el medicamento a registrar y el medicamento de referencia.
2. Presentar los respaldos de haber realizado un ejercicio de comparabilidad con un medicamento de referencia, conforme lo descrito en la guía ICH Q5E, las Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS) de la Red PARF y/o demás directrices de agencias de alta vigilancia sanitaria.
3. Haber demostrado mediante evidencia su comparabilidad en cuanto a la inmunogenicidad, caracterización, comparación fisicoquímica con el medicamento de referencia.
4. Haber demostrado que su actividad biológica es similar a la del medicamento de referencia.
5. El fabricante indicará el nombre del medicamento de referencia, con el que ha realizado el ejercicio de comparabilidad.
6. Declaración juramentada de que se utilizó el mismo medicamento de referencia, en el transcurso de los estudios de comparabilidad del medicamento a registrar.
7. Un medicamento que se encuentre debidamente registrado como biosimilar en el país, ya sea de fabricación nacional o extranjera, no será considerado como un medicamento de referencia.
8. Los estudios de comparabilidad entre el medicamento biosimilar y el medicamento biológico de referencia, deben ser realizados por el laboratorio fabricante, en estricto cumplimiento de las guías de referencia internacional correspondiente de la Organización Mundial de la Salud, FDA, EMA; o por instituciones especializadas y autorizadas para el efecto por autoridades sanitarias de los países cuyas agencias reguladoras de medicamentos han sido calificadas por la OPS/OMS, como Autoridades de Referencial Regional, las Autoridades Sanitarias de Estados Unidos de América, Canadá, Australia, Japón, por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Autoridad Regulador del Reino Unido y por el Ministry of Food and Drug Safety de la República de Corea del Sur.

ANEXO 1  
REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Para obtener el registro sanitario de un biosimilar, deberán presentarse los siguientes requisitos conforme el formato CTD descrito en la sección A, a excepción de aquellos requisitos específicos que no se encuentren contemplados en el formato CTD y que deben presentarse como documento adicional al mismo:

1. Estudios de caracterización físicoquímica y biológica del ingrediente farmacéutico activo y del producto terminado, estudios de la actividad biológica, propiedades inmunoquímicas e impurezas en comparación con el medicamento biológico de referencia, y el informe de dichos estudios, para poder demostrar que el medicamento biosimilar es comparable al medicamento biológico de referencia, conforme lo descrito en la guía ICH Q5E, ICH Q6B, las Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS) de la Red PARF y/o demás directrices de agencias de alta vigilancia sanitaria;
2. Estudios de comparabilidad no clínica del medicamento biosimilar en comparación con el medicamento biológico de referencia, que incluya al menos los siguientes aspectos: toxicidad, estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos en al menos un modelo adecuado en animales, prueba de tolerancia local, estudios de inmunogenicidad; y, el informe de dichos estudios, conforme lo descrito en la guía ICH Q5E, las Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS) de la Red PARF y/o demás directrices de agencias de alta vigilancia sanitaria;
3. En circunstancias específicas, un estudio comparativo de eficacia clínica puede no ser necesario si se puede demostrar de manera sustentada y documentada, la similitud de las características físicoquímicas y la actividad/potencia biológica del medicamento biosimilar y el medicamento biológico de referencia y se puede evidenciar una eficacia y seguridad similares a partir de estos datos y datos comparativos de farmacocinética/farmacodinamia;
4. El alcance y la magnitud de los estudios clínicos dependerán de la magnitud de la incertidumbre residual sobre la biosimilaridad de los dos productos luego de realizar una caracterización estructural y funcional.

En caso de que el medicamento biosimilar no demuestre de manera sustentada y documentada, su biosimilaridad con el medicamento biológico de referencia, el solicitante deberá presentar: Estudios de comparabilidad clínica extendidos que contemple toda la información concerniente de: fármacocinética, fármacodinamia, estudios de seguridad y eficacia, y estudios de inmunogenicidad del medicamento biosimilar en comparación con el medicamento biológico de referencia, y el informe de dichos estudios, conforme lo descrito en la guía ICH Q5E, las Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS) de la Red PARF y/o demás directrices de agencias de alta vigilancia sanitaria

5. Informes periódicos de seguridad del medicamento biosimilar a registrar realizados en el país de origen y/o país donde se comercializa, el cual deberá ser de alguno de los países de Autoridades Sanitarias de alta vigilancia o en países cuyas agencias reguladoras de medicamentos han sido calificadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS)/Organización Mundial de la Salud (OMS) como Autoridades de Referencia Regional. El medicamento biosimilar debe tener al menos un (1) año en el mercado, a excepción de aquellos casos que sean requeridos por la Autoridad Sanitaria Nacional y que sean fabricados, en países cuyas agendas reguladoras sean de alta vigilancia sanitaria o agencias de referencia regional.
6. Declaración juramentada que estipule que el fabricante del medicamento biosimilar ha realizado sus estudios comparativos con el medicamento biológico de referencia.

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Para la elección de un medicamento biológico de referencia en un estudio de comparabilidad, se deben tomar en cuenta las siguientes consideraciones:

1. El medicamento biológico de referencia, debe haber sido comercializado al menos durante un (1) año en países con autoridades de alta vigilancia sanitaria o en aquellos países cuyas agencias reguladoras de medicamentos, han sido calificadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) como Autoridades de Referencia Regional, de modo que la demostración de similaridad con este producto, ponga de relevancia un cuerpo sustancial de datos aceptables respecto a su seguridad y eficacia;
2. El fabricante demostrará que es apropiado para sustentar la solicitud de autorización de comercialización (registro sanitario) del medicamento biosimilar;
3. Debe haber sido registrado sobre la base de datos completos de calidad, seguridad y eficiencia;
4. Emplear el mismo medicamento biológico de referencia en todo el proceso de desarrollo del medicamento biosimilar;
5. El medicamento biológico de referencia debe estar autorizado y ser comercializado por al menos en uno de los países cuyas agencias reguladoras de medicamentos, han sido calificadas por la OPS como Autoridades de Referencia Regional, o contar con un Registro Sanitario otorgado por Autoridades Sanitarias de Estados Unidos de América, Canadá, Australia, Corea del Sur y el Reino Unido, o por el proceso centralizado de registro de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), además puede o no contar con un registro sanitario emitido por la ARCSA.

**SECCIÓN C. REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS POR HOMOLOGACIÓN**

Podrán acceder a un proceso por homologación para la obtención del Registro Sanitario únicamente aquellos medicamentos biológicos que constan en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos vigente, siempre que el principio activo de dicho medicamento, no exceda de cinco (5) registros sanitarios vigentes en Ecuador. Solo se homologarán los certificados de registro sanitario de medicamentos que se hayan emitido y se comercialicen en países cuyas agencias reguladoras de medicamentos hayan sido calificadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) / Organización Mundial de la Salud (OMS) como Autoridades de Referencia Regional, así como aquellos Registros Sanitarios otorgados por las autoridades sanitarias de Estados Unidos de Norteamérica, Canadá, Australia, Japón, por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y por el Ministry of Food and Drug Safety de la República de Corea del Sur.

Adicionalmente aquellos medicamentos biológicos que se encuentren aprobados en el programa de Precalificación de Medicamentos (PQP) catalogados por la OMS podrán acceder a un proceso por homologación.

Se exceptúan de estas disposiciones, los requerimientos debidamente motivados que realice la Autoridad Sanitaria Nacional o su delegado; en razón de lo cual, se podrá obtener el respectivo registro sanitario por homologación.

ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Para la obtención del registro sanitario por homologación, el solicitante debe presentar los siguientes requisitos:

1. Nombramiento vigente del representante legal del solicitante en Ecuador o poder otorgado por dicho representante legal inscrito en el Registro Mercantil y el RUC en caso de personas jurídicas. Para personas naturales, se presentará la cédula de identidad y el RUC, documentos que serán verificados en línea.
2. Autorización del titular del producto para solicitar el registro sanitario en Ecuador, el documento debe estar apostillado o consularizado, según corresponda.
3. Número de permiso de funcionamiento del establecimiento farmacéutico solicitante del registro sanitario, el cual será verificado internamente por la ARCSA. Si el solicitante corresponde a un servicio de sangre, el permiso de funcionamiento será el emitido por la Agencia de Aseguramiento de la Calidad de los Servicios de Salud y Medicina Prepagada - ACCESS.
4. Certificado de registro sanitario emitido por las autoridades sanitarias o agencias reguladoras de medicamentos de alguno de los países a los que se refiere el artículo 35 del Acuerdo Ministerial 385, siempre y cuando el medicamento haya sido registrado como medicamento biológico en el país con el cual se homologa. La Autoridad Sanitaria Nacional o su delegado podrá establecer excepciones debidamente motivadas para aquellos medicamentos que no haya sido registrado como medicamento biológico en el país con el cual se homologa.
5. Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) vigente, según el modelo de la OMS, emitido por la autoridad sanitaria competente del país del cual se está homologando el registro sanitario, se debe detallar en el CPF o en sus anexos la información del laboratorio fabricante del ingrediente farmacéutico activo, del producto terminado, del acondicionador y del disolvente, según corresponda. Cuando el medicamento biológico posea diferentes presentaciones comerciales con diferentes envases primarios, el CPF debe presentarse por cada presentación comercial. En el caso que el medicamento biológico contenga en su presentación comercial un dispositivo médico debe estar incluido en los anexos del Certificado de Producto Farmacéutico.
6. Proyecto de etiquetas externas e internas, para cada presentación comercial de los envases primario y secundario con las que se comercializará el producto en el país, las etiquetas deben estar redactadas en idioma castellano, con caracteres claramente legibles e indelebles de conformidad con el apartado 1.4.2 de la sección A del presente instructivo. Una vez aprobado el registro sanitario, en el término máximo de ciento veinte (120) días el titular del registro sanitario presentará las etiquetas definitivas con la impresión del número del registro sanitario, requisito indispensable para la comercialización del medicamento.
7. El prospecto dirigido al usuario y al profesional de la salud, redactado en idioma castellano, con caracteres claramente legibles e indelebles, que debe incluirse en el envase del medicamento biológico, de conformidad con el apartado 1.4.3 de la sección A del presente instructivo.
8. Estudios de estabilidad natural a tiempo real y estudios de estabilidad acelerada para el ingrediente farmacéutico activo y producto terminado, de acuerdo al apartado 3.2.2.8 de la sección A del presente instructivo, u otras directrices que estén en consonancia con el estado actual del progreso científico, basado en normas o guías internacionales vigentes.
9. Metodología analítica validada tanto del ingrediente farmacéutico activo como del producto terminado.



ANEXO 1

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

10. Resumen de las Características del Producto (RCP), de acuerdo al apartado 1.4.1 de la sección A del presente instructivo; plan de manejo de riesgos, que incluya especificaciones de seguridad del producto, plan de farmacovigilancia y plan de minimización de riesgos, de conformidad con las Guías ICH E2E.
11. Certificado vigente de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) del (los) fabricante(s) que intervienen en el proceso de producción del medicamento, como por ejemplo fabricante del/los principio(s) activo(s), del producto terminado, del disolvente, del laboratorio acondicionador del producto terminado, según corresponda. El Certificado de BPM debe indicar las áreas para las cuales está autorizado y certificado el establecimiento. En el caso que el medicamento biológico incluya en su presentación comercial un dispositivo médico debe presentarse el Certificado de cumplimiento de la Norma ISO aplicable o el Certificado de BPM debidamente legalizado.
12. Estudios no clínicos y clínicos conforme lo detallado en los módulos 4 y 5 de la sección A y el apartado B.4 de la sección B del presente instructivo, según corresponda.

La Autoridad Sanitaria Nacional, a través de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, durante el control por registro del medicamento biológico con registro sanitario por homologación, podrá solicitar al titular de dicho registro, en el momento que considere necesario, el dossier o expediente completo, mismo que deberá tener disponible el titular del registro sanitario en el Ecuador y que contendrá los requisitos para medicamentos biológicos contemplados en las secciones A y B del presente instructivo, según el caso.

**NOTA 7:** Para aquellos productos provenientes de países cuyos estudios de estabilidad no se han realizado para las condiciones climáticas de Zona IV (según clasificación de ICH para estudios de estabilidad), la vida útil del medicamento registrado por homologación será definida por la ARCSA.

En caso que el solicitante o el titular de registro sanitario solicite una vida útil mayor a la establecida en este apartado, deberá presentar los estudios de estabilidad correspondientes que respalden el tiempo de vida útil propuesto, así como las condiciones de almacenamiento para el Ecuador.

**NOTA 8:** La ARCSA en casos plenamente justificados ante la Autoridad Sanitaria Nacional, podrá solicitar información adicional a la establecida en el Acuerdo Ministerial 385, para emitir el registro sanitario de un medicamento biológico para uso y consumo humano.

#### SECCIÓN D. REQUISITOS PARA LA REINSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Para el caso de registros sanitarios de medicamentos biológicos para uso y consumo humano, que durante su periodo de vigencia no hubiere sufrido cambios o modificaciones en él, en su uso previsto, ni en su calidad, seguridad y eficacia y que no hubiere sido objeto de suspensión por parte de la Autoridad Sanitaria, la reinscripción se realizará automáticamente, sin otro requisito que la solicitud respectiva por parte de su titular, en la cual se dejará expresa constancia de que

ANEXO 1  
REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

no se encuentra incurso en ninguna de las situaciones previstas antes señaladas. Esta solicitud podrá ser presentada hasta el último día de vigencia del registro sanitario.

En aquellos casos en los cuales el medicamento biológico sufrió cambios o modificaciones en él, en su uso previsto, en su calidad, seguridad, eficacia o que fue objeto de una suspensión, el titular del registro sanitario debe ingresar la solicitud de reinscripción con al menos noventa (90) días término de anticipación a la fecha de vencimiento, adjuntando los requisitos actualizados indicados en las secciones A, B y/o C, según corresponda.

Si se hubiere vencido el registro sanitario y no se presentó la solicitud de reinscripción, el producto no podrá importarse, fabricarse ni comercializarse en el país, según el caso. La Autoridad Sanitaria competente, dispondrá el decomiso del producto y la sanción correspondiente.

Las vacunas de influenza estacional se sujetarán a reinscripción anual, bajo la modalidad de cambio al registro sanitario (es decir mediante el proceso de modificación al registro sanitario), adjuntando los requisitos descritos en el Anexo 2. Requisitos para la modificación del registro sanitario de medicamentos biológicos GE-B.3.2.1-MB-02-02.

Agencia Nacional de Regulación,  
Control y Vigilancia Sanitaria



## **ANEXO 2: GUÍA DE USUARIO**

**REQUISITOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL  
REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS  
BIOLÓGICOS**

**Versión [1.0]**

**Febrero, 2020**



**Juntos  
lo logramos**

## CONTENIDO

1. OBJETIVO.....	2
2. INSTRUCCIONES .....	2
2.1. CASOS QUE REQUIEREN UN NUEVO REGISTRO SANITARIO .....	2
2.2. CASOS QUE NO REQUIEREN UN NUEVO REGISTRO SANITARIO .....	2

## 1. OBJETIVO

Orientar al usuario externo con la descripción de los requisitos que se deben adjuntar a la solicitud de modificación del registro sanitario de medicamentos biológicos, a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana – VUE.

## 2. INSTRUCCIONES

Toda modificación o cambio en el medicamento biológico para uso y consumo humano posterior a la obtención del Registro Sanitario, se notificará obligatoriamente, antes de su implementación por el solicitante o titular del Registro Sanitario, mediante la solicitud de modificación del registro sanitario, a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE), en la que se indique qué tipo de modificación se va a realizar. Una vez receptada la solicitud la misma debe ser evaluada y aprobada antes de su implementación.

### 2.1. CASOS QUE REQUIEREN UN NUEVO REGISTRO SANITARIO

El solicitante requiere tramitar un nuevo Registro Sanitario en los siguientes casos:

1. Cambio de material biológico de partida;
2. Cambio de forma farmacéutica;
3. Cambio del laboratorio fabricante del producto terminado;
4. Cambio en la fórmula de composición que altere las especificaciones de estabilidad del medicamento;
5. Cambio de concentración del principio activo;
6. Cambio, aumento o disminución de los excipientes; y,
7. Modificación o actualización de cepas en vacunas, u otras variaciones que afecten la calidad, seguridad y eficacia del medicamento, excepto en el caso de vacunas de influenza estacional.

Cuando se conceda un nuevo registro sanitario por alguno de los cambios antes mencionados, se anulará automáticamente el registro sanitario anterior. Para realizar el agotamiento de existencias del registro sanitario a anular, conforme lo descrito en la Resolución No. ARCSA-DE-056-2015-GGG “Procedimiento para la autorización de comercialización de medicamentos en general y medicamentos biológicos, bajo la modalidad de pack; y el procedimiento para la autorización de agotamiento de existencias de medicamentos en general y medicamentos biológicos”, la respectiva solicitud debe ser ingresada a la ARCSA, de manera inmediata posterior de la obtención del nuevo registro sanitario.

### 2.2. CASOS QUE NO REQUIEREN UN NUEVO REGISTRO SANITARIO

El solicitante no requerirá tramitar un nuevo Registro Sanitario para medicamentos biológicos para uso y consumo humano, en los siguientes casos, sin embargo, éstos serán notificados a la ARCSA:

1. Cambio en la naturaleza del material del envase, para lo cual se debe adjuntar:
  - a. Carta justificativa que incluya cuadro comparativo del o los cambios solicitados en la naturaleza del material del envase;

ANEXO 2

REQUISITOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

- b. Especificaciones del material del nuevo envase del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado, según corresponda);
  - c. Certificado de análisis del nuevo material del envase;
  - d. Certificado de análisis del ingrediente farmacéutico activo y/o producto terminado (cuando aplique) de un lote envasado con el nuevo material de envase; y,
  - e. Estudios de estabilidad completos de acuerdo a las guías ICH;
2. Cambio del nombre del producto;
  3. Cambio de razón social del fabricante;
  4. Cambio de razón social del titular;
  5. Cambio del titular del producto o titular del Registro Sanitario (cuando no es el fabricante);
  6. Cambio de dirección, ciudad o país del fabricante del principio activo del producto terminado, o del proveedor del ingrediente farmacéutico activo;
  7. Cambio de nombre o razón social del solicitante;
  8. Cambio de distribuidor;
  9. Cambio, aumento o disminución de las presentaciones;
  10. Variaciones en el periodo de vida útil del medicamento;
  11. Cambio en las metodologías empleadas en el control de calidad, o en las especificaciones de las mismas;
  12. Modificación o inclusión de una nueva indicación terapéutica a excepción del medicamento biosimilar que quiera modificar o incluir una nueva indicación terapéutica que todavía no ha sido aprobada para el medicamento biológico de referencia y requerirá un nuevo Registro Sanitario; y,
  13. Cambio o ampliación de contraindicaciones.

El fabricante o distribuidor estará obligado a comunicar a la ARCSA, cualquiera de las modificaciones antes señaladas en el término de treinta (30) días de ocurrido el cambio, sin embargo el mismo todavía no podrá ser implementado (Por ejemplo: se realiza el cambio de la razón social del fabricante en la autoridad competente del país de origen del fabricante, pero el nuevo nombre no se implementa en las etiquetas y/o prospecto del producto en el Ecuador hasta que dicho cambio sea aprobado por la ARCSA). De no existir observación o pronunciamiento expreso por parte de la ARCSA, se entenderá por aceptada la solicitud.

Cualquier otra modificación no mencionada anteriormente, se notificará a la ARCSA, las mismas no incurrirán en aprobación automática.

Cualquier modificación que se hiciera en el proceso de manufactura, metodología analítica, envase, etiqueta, forma o presentación u otros cambios relacionados con el producto registrado; debe ser justificada técnicamente, para lo cual se adjuntará al formulario de solicitud los requisitos necesarios que sustenten la modificación que se solicita.

Cuando se apruebe la modificación del registro sanitario por cambios que estén contemplados en el Art. 15 de la Resolución No. ARCSA-DE-056-2015-GGG "Procedimiento para la autorización de comercialización de medicamentos en general y medicamentos biológicos, bajo la modalidad de pack; y el procedimiento para la autorización de agotamiento de existencias de medicamentos en general y medicamentos biológicos", el titular del registro sanitario debe ingresar de manera inmediata la respectiva solicitud de agotamiento de existencias.

### 2.2.1 Requisitos para vacunas de influenza estacional

Para la actualización de la cepa de las vacunas de influenza estacional los titulares del registro sanitario deben adjuntar los siguientes requisitos:

- a. Carta justificativa de la modificación solicitada;
- b. Recomendaciones de la OMS con respecto a la composición de la vacuna;
- c. Evaluación del riesgo en agentes adventicios de la vacuna contra la influenza;
- d. Validación del proceso de fabricación y/o evaluación de la inactivación de la o las cepas;
- e. Certificado de análisis de cada una de las cepas a actualizar;
- f. Estudios de estabilidad del ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) de la composición anterior y carta de compromiso de presentar los estudios de estabilidad completos de la nueva cepa en la siguiente actualización de la misma;
- g. Estudios de estabilidad del producto terminado con la composición anterior y carta de compromiso de presentar los estudios de estabilidad completos del producto terminado con la nueva composición en la siguiente actualización de la cepa;
- h. Fórmula de la composición del producto terminado;
- i. Etiquetas de cada una de las presentaciones comerciales y prospecto;
- j. Descripción de los materiales de partida (cepa, sistema de bancos semilla/ maestro/ trabajos, huevos embrionados);
- k. Proceso de fabricación del ingrediente farmacéutico activo y controles de procesos;
- l. Descripción del proceso de fabricación del producto terminado;
- m. Diagrama de flujo del proceso de fabricación;
- n. Validación del proceso de fabricación incluyendo la descripción de cambios;
- o. Caracterización y control de calidad realizado al ingrediente farmacéutico activo;
- p. Especificaciones del producto terminado;
- q. Certificado de análisis del producto terminado;
- r. Protocolo de resumen de control y producción de un lote de producto terminado;
- s. Registro sanitario o su equivalente del producto terminado emitido por la autoridad sanitaria correspondiente del país de origen; o Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) de la composición anterior, según el modelo de la OMS, emitido por la autoridad sanitaria competente del o los países del o los fabricantes del producto terminado o por la autoridad competente del país en el cual se registró y se comercializa el medicamento, adjuntando la carta de compromiso que se presentará el CPF con la nueva composición en un plazo máximo de seis (6) meses, contados a partir del ingreso de la solicitud. El CPF actualizado deberá ingresarse mediante Quipux indicando en el asunto el número de la solicitud mediante la cual se dio la aprobación de la modificación de cambio de cepa; y,
- t. Informe Periódico de Seguridad (PSUR) del periodo anterior y carta de compromiso de presentación del PSUR actualizado en la siguiente solicitud de modificación de la cepa, con la finalidad de demostrar la seguridad de la vacuna. En el caso que durante el proceso de obtención del registro sanitario no se presentaron los ensayos clínicos respectivos, los mismos deberán ser adjuntados en esta solicitud.