

REGLAMENTO OBTENCION REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Acuerdo Ministerial 3344
Registro Oficial 21 de 24-jun.-2013
Última modificación: 05-jul.-2018
Estado: Reformado

LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

Considerando:

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

El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional.";

Que; el Art. 361 de la misma Constitución de la República ordena: "El Estado ejercerá la rectoría del sistema a través de la autoridad sanitaria nacional, será responsable de formular la política nacional de salud, y normará, regulará y controlará todas las actividades relacionadas con la salud, así como el funcionamiento de las entidades del sector.";

Que; la Ley Orgánica de Salud dispone: "**Art. 4.-** La autoridad sanitaria nacional es el Ministerio de Salud Pública, entidad a la que corresponde el ejercicio de las funciones de rectoría en salud; así como la responsabilidad de la aplicación, control y vigilancia del cumplimiento de esta Ley; y, las normas que dicte para su plena vigencia serán obligatorias.";

Que; la antedicha Ley Orgánica de Salud manda: "**Art. 137.-** Están sujetos a registro sanitario los alimentos procesados, aditivos alimentarios, medicamentos en general, productos nutracéuticos, productos biológicos, naturales procesados de uso medicinal, medicamentos homeopáticos y bioquímicos y de diagnóstico, productos higiénicos, plaguicidas para uso doméstico e industrial, fabricados en el territorio nacional o en el exterior, para su importación, exportación, comercialización, dispensación y expendio, incluidos los que se reciban en donación.

Que; la misma Ley Orgánica establece: "**Art. 138.-** La autoridad sanitaria nacional a través de su organismo competente, Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical "Dr. Leopoldo Izquieta Pérez", quien ejercerá sus funciones en forma desconcentrada, otorgará, suspenderá, cancelará o reinscribirá el certificado de registro sanitario, previo el cumplimiento de los trámites, requisitos y plazos señalados en esta Ley y sus reglamentos, de acuerdo a las directrices y normas emitidas por la autoridad sanitaria nacional (...).";

Que; la Ley Ibídem en el Art. 139 manda: "El registro sanitario tendrá vigencia de cinco años, contados a partir de la fecha de su concesión. Todo cambio de la condición en que el producto fue aprobado en el registro sanitario debe ser notificado obligatoriamente a la autoridad sanitaria nacional a través del Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical Dr. Leopoldo Izquieta Pérez y, dará lugar al procedimiento que señale la ley y sus reglamentos. (...).";

Que; mediante Decreto Ejecutivo No. 1290 expedido el 30 de agosto de 2012, publicado en el Registro Oficial Suplemento No. 788 de 13 de septiembre de 2012 , se creó la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA y el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública - INSPI, como personas jurídicas de derecho público, con independencia administrativa, económica y financiera, adscritas al Ministerio de Salud Pública; además se escinde el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical "Dr. Leopoldo Izquieta Pérez", en las instancias antes nombradas;

Que; con Acuerdo Ministerial No. 586 publicado en el Registro Oficial Suplemento No. 335 de 7 de diciembre de 2010 , se expidió el Reglamento Sustitutivo de Registro Sanitario para Medicamentos en General, mismo que fue reformado con Acuerdo Ministerial No. 00002883 de 28 de enero de 2013, publicado en el Registro Oficial No. 889 de 8 de febrero del mismo año;

Que; uno de los objetivos del Ministerio de Salud Pública es velar por la eficacia, calidad y seguridad de todos los medicamentos, especialmente de los biológicos que se comercializan en el territorio nacional, ya que por su origen biológico resultan de una complejidad mayor a los obtenidos por síntesis química; y,

Que; es necesario contar con conceptos y definiciones específicas que individualicen a los medicamentos biológicos, sustentados en información y documentación de acuerdo a las normativas internacionales.

En ejercicio de las atribuciones concedidas por los artículos 151 y 154, numeral 1 de la Constitución de la República del Ecuador y por el artículo 17 del estatuto del Régimen Jurídico y Administrativo de la Función Ejecutiva.

Acuerda:

EXPEDIR EL REGLAMENTO PARA LA OBTENCION DEL REGISTRO SANITARIO, CONTROL Y VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS PARA USO Y CONSUMO HUMANO

CAPITULO I

OBJETO, ALCANCE Y AMBITO DE APLICACION

Art. 1.- El presente Reglamento tiene como objeto normar, controlar y vigilar en el país, la elaboración y comercialización de los medicamentos biológicos para uso y consumo humano, a fin de garantizar su calidad, seguridad y eficacia, así como establecer el procedimiento general para la obtención del Registro Sanitario.

Art. 2.- Las disposiciones del presente Reglamento se aplicarán a los medicamentos biológicos para uso y consumo humano de producción nacional, importados y los que provengan de donaciones, así como para la regulación de los procesos administrativos, técnicos y legales referentes a su manufactura, control de calidad, importación, exportación y comercialización.

Art. 3.- Se consideran como medicamentos biológicos para uso y consumo humano a los siguientes:

1. Vacunas;
2. Hemoderivados procesados y afines;
3. Medicamentos biotecnológicos y biosimilares, y
4. Otros biológicos como:

- Alérgenos de origen biológico.
- Sueros inmunes.
- Otros que la autoridad sanitaria determine, previo al cumplimiento de los requisitos establecidos para su categorización.

CAPITULO II DEL REGISTRO SANITARIO

Art. 4.- Para la fabricación, importación, exportación, comercialización, dispensación y expendio de medicamentos biológicos para uso y consumo humano, se requiere de forma obligatoria obtener el respectivo Registro Sanitario.

El Certificado de Registro Sanitario se emitirá a nombre de un titular, que será el responsable de su utilización y tendrá un formato único aprobado por la Autoridad Sanitaria Nacional.

Art. 5.- Para obtener el Registro Sanitario de un medicamento biológico para uso y consumo humano, el solicitante presentará a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, una solicitud individual por cada forma farmacéutica y concentración de los principios activos, la misma que contendrá la información prevista en el Instructivo para este Reglamento.

Art. 6.- Al formulario de solicitud, se adjuntará la siguiente documentación:

1. Copia del nombramiento vigente del Representante Legal o poder inscrito en el Registro Mercantil en caso de personas jurídicas; y, copia de la cédula de ciudadanía para personas naturales.
2. Copia notariada del RUC para persona natural o jurídica.
3. Original de la autorización debidamente suscrita y legalizada del titular del producto para solicitar el Registro Sanitario, cuando proceda.
4. Cédula de ciudadanía y certificado de inscripción del título de profesional en la Secretaría Nacional de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación, (SENESCYT) y en el Ministerio de Salud Pública (MSP), del Químico Farmacéutico o Bioquímico Farmacéutico, Responsable Técnico.
5. Copia notariada del Certificado vigente de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), del fabricante del/os principio(s) activo(s) y del producto terminado, según sea el caso, para medicamentos biológicos para uso y consumo humano importados y de fabricación nacional.
6. Copia notariada del Certificado de Producto Farmacéutico (CPF), según el modelo de la OMS, para medicamentos biológicos para uso y consumo humano importados, emitido por la Autoridad Sanitaria competente del país donde esté instalado el fabricante del principio activo del medicamento biológico, del producto terminado y del solvente.
7. Comprobante de pago por el valor correspondiente al importe del Registro Sanitario, conforme lo determina el "Reglamento para el Cobro de Importes por los Procedimientos Previstos en el Art. 138 de la Ley Orgánica de Salud que se ejecutaren en el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical Leopoldo Izquieta Pérez" y sus reformas.
8. Datos para la emisión de la factura.
9. Fórmula maestra o de producción incluyendo el tamaño de lote.
10. Descripción de los materiales de partida de origen biológico tales como: cepas, líneas celulares, microorganismos, origen de las donaciones de los componentes de sangre, células o sustratos celulares y medios de cultivo y otros indicados para medicamentos biológicos, incluyendo especificaciones de control de calidad.
11. Descripción de los métodos de análisis de laboratorio validados y de los métodos para la exclusión de agentes adventicios de los materiales de partida de origen biológico.
12. Interpretación del código de lote.
13. Descripción del proceso de fabricación del medicamento biológico de acuerdo al acápite correspondiente del Instructivo para este Reglamento.
14. Información detallada de las especificaciones de calidad.
15. Certificados de análisis de los principios activos, sustancias auxiliares, adyuvantes, preservantes, solventes (cuando aplique), producto en proceso (si procede), producto terminado y materiales de referencia (estándares de referencia).
16. Todos los protocolos de validación de resultados.
17. Presentación de modelos de etiquetas de los envases primario y secundario, las mismas que deben estar redactadas en idioma castellano y en caracteres claramente legibles e indelebles.

17.1 La etiqueta del envase primario y. del envase secundario, así como el inserto (prospecto) del medicamento, deberán contener como mínimo la información contemplada en el Instructivo para este Reglamento.

18. Informe de estudios preclínicos y estudios clínicos. Los mismos deben contener lo siguiente:

18.1 Estudios preclínicos.

- a. Informe de toxicidad.
- b. Informe farmacológico.
- c. Informe de inmunogenicidad.

18.2 Ensayos clínicos:

- a. Ensayos fase I para los medicamentos biológicos en general.
- b. Ensayos fase II para los medicamentos biológicos en general.
- c. Ensayos fase. III para los medicamentos biológicos en general, a excepción de los considerados biosimilares.
- d. Ensayos fase IV para los medicamentos que los dispongan y plan de ensayos fase IV para aquellos que no los dispongan.

19. Plan de farmacovigilancia y gestión de riesgos, de acuerdo a la normativa legal vigente en el país de procedencia del producto. En caso de que el producto sea ecuatoriano y hasta que se expida normativa al respecto, el titular del Registro Sanitario presentará este Plan de Farmacovigilancia, aprobado por la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria -ARCSA, o quien ejerza sus competencias.

20. Estudios de estabilidad natural en tiempo real y estudios de estabilidad acelerada en zona IV, cuando se requiera que incluyan entre otros parámetros, la actividad biológica, potencia y toxicidad de medicamentos biológicos, de acuerdo al Instructivo para este Reglamento.

21. Sistema envase cierre. Describir de forma detallada el tipo y forma del envase y sistema de cierre, en el cual se encuentra contenido el producto terminado, incluyendo los materiales, especificaciones y pruebas de evaluación del envase primario y secundario.

Art. 7.- Los informes de ensayos clínicos, para medicamentos nacionales e importados, deberán estar aprobados por la Autoridad Sanitaria del país donde se realizó dicho estudio. Además, deberán estar en observancia de la normativa del país donde fueron realizados y de la normativa internacional vigente para el efecto.

Art. 8.- En el caso de productos de importación en los cuales el solicitante del Registro Sanitario sea distinto del fabricante, se requiere una certificación de fabricación, legalizada por la Autoridad Sanitaria del país de origen.

Art. 9.- La documentación técnica se presentará en páginas numeradas secuencialmente y en idioma castellano. En el caso de que la documentación del producto importado esté en idioma diferente al castellano, la traducción será realizada por un traductor titulado y mantendrá consistencia con la del documento original. Esta documentación deberá estar firmada por su responsable técnico.

Art. 10.- La ARCSA, o quien ejerza sus competencias, realizará la liberación del primer lote de los medicamentos biológicos para uso y consumo humano que disponen de Registro Sanitario, previo a su comercialización, mediante revisión técnica documental de dicho lote.

Art. 11.- Todo medicamento biológico procedente del exterior en calidad de donación, debe obtener obligatoriamente el Certificado Sanitario de Donación, de acuerdo a lo dispuesto por el Reglamento Sustitutivo para el Registro Sanitario, Gestión y Control de las Donaciones de Medicamentos en General, Dispositivos Médicos, Reactivos Bioquímicos y de Diagnóstico, Fabricados en el Territorio Nacional o en el Exterior.

CAPITULO III DEL PROCEDIMIENTO PARA EL OTORGAMIENTO DEL REGISTRO SANITARIO

Art. 12.- Para el otorgamiento del Registro Sanitario se seguirá el siguiente procedimiento:

1. El usuario ingresará vía electrónica a través del sistema automatizado que la ARCSA defina para el efecto, el formulario de solicitud de inscripción de Registro Sanitario, tanto para productos de origen nacional como los de fabricación en el extranjero y seleccionará como tipo de inscripción la opción "General".
2. El usuario escaneará e ingresará en el sistema todos los documentos adjuntos que constan en el Art. 6 y adicionalmente los que constan en los Arts. 14, o 15, o 16, o 19, según la clasificación del medicamento biológico para uso y consumo humano.

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.

3. Una vez que el usuario ingrese el formulario de solicitud y los documentos adjuntos establecidos en la presente Resolución, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria-ARCSA, o quien ejerza sus competencias, revisará el formulario conforme a la lista de verificación correspondiente y que la documentación adjunta haya sido cargada en el sistema; a su vez la ARCSA validará la categoría de pago diferenciado del importe para la obtención del Registro Sanitario conforme la normativa vigente de tasas. Esta revisión del formulario no corresponde al análisis de la documentación técnico legal ingresada por el usuario.
4. 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.
5. 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.
6. La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, generará la factura a nombre del solicitante del registro sanitario.
7. La ARCSA categorizará la complejidad del trámite clasificándolos como Alto, Medio o Bajo.
8. La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, realizará el análisis técnico - químico y seguridad - eficacia.
9. 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).
10. 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 30 días para medicamentos biológicos de fabricación nacional y un término máximo de 60 días para medicamentos biológicos de fabricación extranjera.
11. 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 30 días para medicamentos biológicos de fabricación nacional y un término máximo de 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 informativo establecido por la Agencia.
12. 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.

13. 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, previo envío al usuario del informe único de objeciones.

Nota: Artículo sustituido por artículo 1 de Resolución de la ARCSA No. 24, publicada en Registro Oficial 139 de 13 de Diciembre del 2017 .

Art. 13.- En el caso de declararse cancelado el proceso, el importe por concepto de Registro Sanitario no será devuelto.

CAPITULO IV DE LAS VACUNAS, SUEROS INMUNES Y ALERGENOS DE ORIGEN BIOLOGICO

Art. 14.- Para obtener el Registro Sanitario de una vacuna, suero inmune o alérgeno de origen biológico, el solicitante deberá cumplir con los requisitos contenidos en el Capítulo II del presente Reglamento; y, además presentar lo siguiente:

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 la comercialización de éstas, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA), o quien ejerza sus competencias, emitirá el Certificado de Liberación de cada lote. Sin embargo, el protocolo contenido de resumen de fabricación y control, será remitido como parte de los requisitos de Registro Sanitario para su aprobación. Dicho contenido deberá basarse en los modelos recomendados por la OMS para cada tipo de vacuna, en las correspondientes series de informes técnicos.
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.
- 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:

- 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.

- 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.

- 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:

- Diagrama de flujo del proceso de fabricación, incluyendo los procesos intermedios.

- 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.

- 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.

- Descripción del proceso de purificación. Señalar el método utilizado, reactivos y materiales empleados, parámetros operacionales controlados y las especificaciones establecidas.

- Descripción del proceso de conjugación. Señalar cuando aplique y cuando se haya realizado alguna modificación del principio activo. Considerar además, que debe 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.

- Estabilización del principio activo. Descripción de los pasos realizados para lograr la estabilización del principio activo.

- Descripción de los procedimientos establecidos para el reprocesamiento del principio activo o cualquier producto intermedio, criterios y justificación empleados.

- 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.

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.
- 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 la etiqueta, empaque y prospecto, el solicitante además de cumplir con los requisitos mencionados en del Capítulo II del presente Reglamento, incluirá el distintivo de identificación del tipo de vacuna.

8.12 De los informes preclínicos.

a. Informes Farmacológicos

- Estudios farmacodinámicos (inmunogenicidad de la vacuna).
- Estudios farmacodinámicos de adyuvantes (si aplica).

b. Informes Farmacocinéticos.

- 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

- 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.
- Toxicología especial (para las vacunas que procedan de conformidad al Instructivo para el presente Reglamento). 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.
- 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.
- Se deberá realizar la evaluación del posible "shedding" (excreción) del microorganismo (para las vacunas atenuadas).

8.13 De los Informes de estudios clínicos:

a. Del contenido de los informes de los estudios clínicos:

- 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.
- 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.
- 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.
- Dependiendo del tipo de vacuna según lo dispuesto en el Instructivo para este Reglamento, se deberá incluir la evaluación de la eliminación del microorganismo (shedding) en el caso de vacunas vivas, la interacción con otras vacunas y la interferencia con anticuerpos maternos.
- Interferencias con otras vacunas.

CAPITULO V HEMODERIVADOS PROCESADOS Y AFINES

Art. 15.- Para obtener el Registro Sanitario de un medicamento hemoderivado procesado o afín, el solicitante cumplirá con los requisitos contenidos en el Capítulo II del presente Reglamento y además presentará lo siguiente:

1. El Archivo Principal sobre Plasma, mismo que contendrá la siguiente información técnica:

1.1 Control de calidad y seguridad del plasma en Servicios de Sangre.

- a. Información de cada uno de los Servicios de Sangre, que recolectan sangre y plasma (plasmaféresis) incluidas la inspección, aprobación y autorización de funcionamiento de dichos Centros, por parte de la Autoridad Sanitaria del país de origen del plasma.
- b. Descripción y aprobación por la Autoridad Sanitaria del país de origen del plasma, de los procesos de selección de los donantes, incluyendo los criterios de inclusión y exclusión de los donantes de sangre y plasma (plasmaféresis) y el porcentaje de donantes voluntarios.
- c. Descripción y aprobación por la Autoridad Sanitaria del país de origen del plasma, de los procesos de colecta de sangre y plasma (plasmaféresis) donados, incluyendo las características técnicas de las bolsas, los tipos de anticoagulantes, preservantes, estabilizantes que puedan afectar la calidad de sangre y plasma (plasmaféresis).
- d. Información de cada uno de los Servicios de Sangre, que procesan sangre y plasma (plasmaféresis) donados, incluidas la inspección, aprobación y autorización de funcionamiento de dichos Centros, por parte de la Autoridad Sanitaria del país de origen del plasma.
- e. Información de cada uno de los Servicios de Sangre acerca del procesamiento de la sangre y del plasma (plasmaféresis) donados, incluidas la inspección, aprobación y autorización por parte de la Autoridad Sanitaria del país de origen del plasma.
- f. Información de cada uno de los Servicios de Sangre acerca de las condiciones de almacenamiento, transporte y periodo de cuarentena del plasma, incluidas la inspección, aprobación y autorización por parte de la Autoridad Sanitaria del país de origen del plasma.
- g. Información de cada uno de los Servicios de Sangre acerca de los análisis de laboratorio realizados en la sangre colectada para detectar agentes infecciosos y mecanismos de control y validación de los resultados obtenidos, aprobados por la Autoridad Sanitaria del país de origen.
- h. Descripción y aprobación de la Autoridad Sanitaria del país de origen del plasma, sobre el número de muestras que conforman el pool para la amplificación de ácidos nucleicos.
- i. Descripción y aprobación de la Autoridad Sanitaria del país de origen del plasma, del sistema implantado que permita establecer la trazabilidad de cada donación desde el Centro de recolección de sangre y plasma, hasta los productos terminados y viceversa.
- j. Información de cada uno de los Servicios de Sangre, sobre el sistema de calidad que evidencie los controles y monitoreos rigurosos de seguridad y calidad, incluyendo el certificado de liberación de

lote de plasma, aprobados por la Autoridad Sanitaria del país de origen.

k. Certificado/s de calidad de los servicios de sangre del país de origen del plasma (certificación ISO, acreditación del país de origen).

1.2 Control de la calidad y seguridad del plasma en las plantas procesadoras de plasma

a. Información detallada sobre la planta procesadora de plasma, que debe incluir la categoría de las inspecciones a las cuales se ha sometido y las aprobaciones de su funcionamiento por parte de la Autoridad Sanitaria, donde se encuentra la planta procesadora del plasma.

b. Descripción y aprobación por la Autoridad Sanitaria del país donde se encuentra la planta procesadora del plasma de los procesos aplicados en el plasma, tales como: filtración, ultrafiltración, cromatografía, pruebas de esterilidad bacteriana y otros que garanticen la seguridad de los hemoderivados.

c. Descripción y aprobación de la Autoridad Sanitaria del país donde se encuentra la planta procesadora de plasma, del 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: HIV, VHB, VHC, HTLV, chagas, sífilis, brucelosis 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.

d. Descripción y aprobación de la Autoridad Sanitaria del país donde se encuentra la planta procesadora del plasma, sobre el número de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos realizada a la materia prima (plasma del país de origen), al pool de plasma y al producto terminado (Hemoderivados), incluyendo el número de muestras que conforman el pool.

e. Descripción y aprobación de la Autoridad Sanitaria del país donde se encuentra la planta procesadora del plasma, del sistema implantado que permita establecer la trazabilidad de cada lote, de cada tipo de hemoderivado y viceversa.

f. Descripción y aprobación de la Autoridad Sanitaria del país donde se encuentra la planta procesadora del plasma, sobre el sistema de calidad que evidencie los controles y monitoreos rigurosos de seguridad y calidad.

g. Certificado de liberación de lote de los hemoderivados, emitido por la planta procesadora de plasma y aprobado por la Autoridad Sanitaria del país donde se encuentra la planta procesadora de plasma.

1.3 De los informes preclínicos y clínicos.

a. La planta procesadora de plasma deberá contar con informes farmacológicos: farmacocinética y farmacodinamia, informes toxicológicos, así como 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.

b. De los informes de ensayos clínicos. Deberá presentar la documentación de soporte de los ensayos clínicos (fase I, II, III realizados), así como los ensayos fase IV en caso de existir, o protocolos de los estudios fase IV.

CAPITULO VI DE LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLOGICOS

Art. 16.- Para obtener el Registro Sanitario de los medicamentos biotecnológicos, el solicitante, además de cumplir con los requisitos mencionados en este Reglamento, presentará:

1. Al formulario de la solicitud añadirá la siguiente información general:

1.1 Especificación del efecto terapéutico del medicamento biotecnológico a registrar, y si es innovador o biosimilar.

1.2 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.

1.3 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).

1.4 Descripción de la estructura química, secuencia de aminoácidos, variaciones post-transduccionales, características fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas.

1.5 Descripción de los bancos de células maestro y de trabajo, utilizados en la fabricación del medicamento biotecnológico, de acuerdo al acápite correspondiente del Instructivo para este Reglamento.

1.6 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.
- j. Determinación de las propiedades físico-químicas e inmunoquímicas.

1.7 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.
- 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.

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

1.9 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.

1.10 De la información de los estudios preclínicos:

a. Informe de resultados del estudio toxicológico:

- Toxicidad (aguda y crónica).
- Genotoxicidad, mutagenicidad, carcinogenicidad.
- Toxicidad reproductiva.
- Tolerabilidad.

b. Informe de estudios farmacocinéticos.

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

Art. 17.- Respecto a la información de la etiqueta, empaque y prospecto, el solicitante, además de cumplir con los requisitos mencionados en el presente Reglamento, declarará en la etiqueta si el medicamento es innovador o biosimilar.

CAPITULO VII DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

Art. 18.- Para que los medicamentos biotecnológicos sean considerados como medicamentos biosimilares, cumplirán 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 de acuerdo al Instructivo para este Reglamento.
3. Haber demostrado mediante evidencia su comparabilidad en cuanto a la inmunogenicidad, caracterización, comparación fisicoquímica con el medicamento de referencia.
4. Haber demostrado mediante evidencia 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 importado, no será considerado como un medicamento de referencia.
8. El estudio de comparabilidad entre el medicamento biosimilar y el medicamento de referencia, debe ser realizado por el fabricante.

Art. 19.- Para obtener el Registro Sanitario de un medicamento biosimilar, el solicitante cumplirá con los requisitos contenidos, en el Capítulo II del presente Reglamento; y, además presentará los siguientes documentos:

1. Estudios extensivos y completos de caracterización del principio activo y del producto terminado,

en comparación con el medicamento de referencia, para poder demostrar que el medicamento biosimilar es comparable al medicamento de referencia.

2. Informes de estudios fase I, y fase II y de inmunogenicidad en el producto biosimilar, comparados con el medicamento de referencia, para demostrar la biosimilaridad de la efectividad (efecto biológico), seguridad e inmunogenicidad de acuerdo al Instructivo correspondiente.

Art. 20.- Para la elección de un medicamento biotecnológico de referencia en un estudio de comparabilidad, se deben tomar en cuenta las siguientes consideraciones:

1. El medicamento biotecnológico de referencia, debe haber sido comercializado al menos durante tres (3) años en mercados de alta vigilancia sanitaria y cinco (5) años en mercados de baja vigilancia sanitaria, 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 del medicamento biosimilar.

3. Debe haber sido registrado sobre la base de datos completos de calidad, seguridad y eficacia.

4. Emplear el mismo medicamento de referencia en todo el proceso de desarrollo del medicamento biosimilar.

5. El medicamento de referencia debe estar autorizado y comercializado por uno de los países cuyas agencias reguladoras de medicamentos, han sido calificadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), como Autoridades de Referencia Regional, así como aquellos Registros Sanitarios otorgados por Autoridades Sanitarias de Estados Unidos de Norteamérica, Canadá, Australia y 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, o quien ejerza sus competencias.

CAPITULO VIII

DE LA VIGENCIA Y REINSCRIPCION DEL REGISTRO SANITARIO

Art. 21.- 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.

Art. 22.- Para el Registro Sanitario 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 no se encuentra incurso en ninguna de las situaciones previstas en el presente artículo. Esta solicitud podrá ser presentada hasta el último día de vigencia del Registro Sanitario.

Art. 23.- Si se hubiere vencido el Registro Sanitario y no se presentara 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.

Art. 24.- Las vacunas de influenza estacional se sujetarán a reinscripción anual, bajo la modalidad de cambio al Registro Sanitario, siempre y cuando cumplan los requisitos de presentación de estudios clínicos que prueben su seguridad, verificación de que la fórmula corresponde a la recomendada por la OMS y que no hay otros cambios que afectan su calidad.

CAPITULO IX

DE LA MODIFICACION, SUSPENSION Y CANCELACION DEL REGISTRO SANITARIO

Art. 25.- 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, a través de una solicitud dirigida a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus

competencias, en la que se indique qué tipo de modificación se va a realizar.

Art. 26.- El solicitante requiere tramitar un nuevo Registro Sanitario en los siguientes casos:

1. Modificación o ampliación de indicaciones terapéuticas;
2. Cambio de material biológico de partida;
3. Cambio de forma farmacéutica;
4. Cambio de laboratorio fabricante;
5. Cambio en la fórmula de composición que altere las especificaciones de estabilidad del medicamento;
6. Cambio o ampliación de contraindicaciones;
7. Cambio de concentración del principio activo;
8. Cambio, aumento o disminución de los excipientes; y,
9. 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.

Art. 27.- 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, o quien ejerza sus competencias:

1. Cambio en la naturaleza del material del envase, siempre y cuando los fabricantes presenten lo establecido en el Instructivo correspondiente;
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; y,
11. Cambio en las metodologías empleadas en el control de calidad, o en las especificaciones de las mismas.

El fabricante o distribuidor estará obligado a comunicar a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, cualquiera de las modificaciones antes señaladas en el término de treinta (30) días. De no existir observación o pronunciamiento expreso por parte de la ARCSA, o quien ejerza sus competencias, se entenderá por aceptada la solicitud.

Cualquier otra modificación no mencionada anteriormente, se notificará a la ARCSA., o quien ejerza sus competencias. Las mismas no incurrirán en aprobación automática.

Art. 28.- La Autoridad Sanitaria Nacional a través de la ARCSA, o quien ejerza sus competencias, podrá cancelar el Registro Sanitario del medicamento biológico para uso y consumo humano, si como resultado de las acciones de vigilancia y control:

1. Se cancela el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).
2. Se cancela el permiso de funcionamiento del establecimiento farmacéutico.
3. Se detecte que el medicamento pudiere provocar perjuicio a la salud, o se presenten alertas sanitarias relacionadas con la seguridad o eficacia del medicamento.
4. Por obtención -fraudulenta del Registro Sanitario, una vez que ésta haya sido comprobada.

5. Por prohibición de comercialización en el país de origen relacionada a la seguridad y eficacia del producto.
6. Cuando se compruebe que el medicamento o el fabricante no cumpla con los requisitos o condiciones establecidas en la Ley Orgánica de Salud vigente y en el presente Reglamento.
7. Por cierre definitivo del establecimiento farmacéutico titular.
8. Cuando el titular del Registro Sanitario lo solicite.
9. Cuando no haya evidencia de comercialización del producto en el mercado nacional, de acuerdo a los términos establecidos en el Instructivo.

La suspensión del Registro Sanitario no podrá ser superior a un (1) año, dependiendo de las causas que motiven dicha suspensión, plazo en el cual el titular del Registro Sanitario debe solucionar las novedades que originaron la suspensión, caso contrario se procederá a la cancelación definitiva, sin necesidad de otro trámite previo.

Art. 29.- La suspensión o cancelación del Registro Sanitario de los productos sujetos a este Reglamento, lleva implícita la prohibición de su fabricación, importación y exportación, su retiro inmediato del mercado y el decomiso. Para tal efecto, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, notificará al titular del Registro Sanitario y comunicará el particular por un medio de difusión masiva.

CAPITULO X

DEL REGISTRO SANITARIO POR HOMOLOGACION

Art. 30.- La Autoridad Sanitaria Nacional, a través de la ARCSA, o quien ejerza sus competencias, otorgará el Certificado de Registro Sanitario para medicamentos biológicos para uso y consumo humano importados, mediante Homologación.

Art. 31.- Para fines de Registro Sanitario de estos medicamentos, 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 Norteamérica, 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.

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).

Nota: Artículo sustituido por Acuerdo Ministerial No. 4711, publicado en Registro Oficial 204 de 15 de Marzo del 2014 .

Art. 32.- 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.

Los países mencionados en los artículos precedentes estarán incluidos en la lista de países

autorizados por la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria-ARCSA, o quien ejerza sus competencias, quien mantendrá esta lista actualizada periódicamente y publicada a través de su página web.

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.

Nota: Artículo sustituido por artículo 2 de Resolución No. 9, publicada en Registro Oficial 262 de 14 de Junio del 2018 .

Art. 33.- Para la obtención del Registro Sanitario de medicamentos biológicos para uso y consumo humano por Homologación, se presentarán a la Agencia Nacional de Regulación, Control y "Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, los mismos requisitos establecidos en el presente Reglamento y el procedimiento será el ya descrito, con la particularidad de que en el análisis documental, sólo se evaluarán los siguientes documentos:

1. Copia notariada del nombramiento vigente del representante legal, o poder inscrito en el Registro Mercantil y copia del RUC, en caso de personas jurídicas. Para personas naturales, copia de la cédula de ciudadanía y del RUC, si no se hubiere presentado en procesos anteriores;
2. Autorización debidamente legalizada del titular del producto para solicitar el Registro Sanitario;
3. Copia notariada del Certificado de Registro Sanitario, emitido por alguno de los países antes mencionados;
4. Copia notariada del "Certificado vigente de Producto Farmacéutico Objeto de Comercio Internacional", según el modelo de la OMS, emitido por la autoridad sanitaria competente del país de origen del producto, que declare al menos: nombre del producto, concentración y forma farmacéutica del medicamento, presentaciones comerciales, fórmula cualitativa y cuantitativa completa, nombre, ciudad y país del fabricante;
5. Proyecto de etiquetas externas e internas con las que se comercializará en el país, redactadas en idioma castellano, con caracteres claramente legibles e indelebles y el prospecto dirigido al usuario, de conformidad con lo establecido en el Instructivo correspondiente;
6. El prospecto dirigido al usuario, redactado en idioma castellano, con caracteres claramente legibles e indelebles, que debe incluirse en el envase del medicamento biológico; y,
7. Estudios de estabilidad natural en tiempo real y estudios de estabilidad acelerada en Zona IV, cuando se requiera, que incluyan entre otros parámetros la actividad biológica.
8. El resto de documentos solicitados que no son objeto de evaluación para obtención del Registro Sanitario de medicamentos biológicos de uso y consumo humano, serán utilizados en los procesos de control posregistro y farmacovigilancia.

Art. 34.- Para el otorgamiento del Registro Sanitario se seguirá el siguiente procedimiento:

1. El usuario ingresará vía electrónica a través del sistema automatizado que la ARCSA defina para el efecto, el formulario de solicitud de inscripción de Registro Sanitario de medicamentos biológicos para uso y consumo humano y seleccionará como tipo de inscripción la opción "homologación".
2. El usuario escaneará e ingresará en el sistema todos los documentos adjuntos que constan en el Art. 33 del presente Reglamento.

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.

3. Una vez que el usuario ingrese el formulario de solicitud y los documentos adjuntos establecidos

en la presente Resolución, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria-ARCSA, o quien ejerza sus competencias, revisará el formulario conforme a la lista de verificación correspondiente y que la documentación adjunta haya sido cargada en el sistema; a su vez la ARCSA validará la categoría de pago diferenciado del importe para la obtención del Registro Sanitario conforme la normativa vigente de tasas. Esta revisión del formulario no corresponde al análisis de la documentación técnico legal ingresada por el usuario.

4. 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.

5. 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.

6. La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, generará la factura a nombre del solicitante del registro sanitario.

7. La ARCSA categorizará la complejidad del trámite clasificándolos como Alto, Medio o Bajo.

8. La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, realizará el análisis técnico - químico y seguridad - eficacia.

9. 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).

10. 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 30 días para medicamentos biológicos de fabricación nacional y un término máximo de 60 días para medicamentos biológicos de fabricación extranjera.

11. 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 30 días para medicamentos biológicos de fabricación nacional y un término máximo de 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 informativo establecido por la Agencia.

12. 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.

13. 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, previo envío al usuario del informe único de objeciones.

Nota: Artículo sustituido por artículo 2 de Resolución de la ARCSA No. 24, publicada en Registro Oficial 139 de 13 de Diciembre del 2017 .

Art. 35.- 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, o quien ejerza sus competencias.

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

CAPITULO XI DEL CONTROL POSREGISTRO

Art. 36.- La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, realizará periódicamente controles posregistro a los medicamentos biológicos para uso y consumo humano, que hubiesen obtenido el Certificado de Registro Sanitario, implementando acciones de vigilancia y control en los lugares de fabricación, almacenamiento, transporte y expendio de dichos productos.

Art. 37.- La metodología analítica para el análisis de control de calidad posregistro será la misma presentada para la obtención del Registro Sanitario.

Art. 38.- El muestreo para el análisis de control de calidad posregistro estará a cargo de la ARCSA, o quien ejerza sus competencias, que actuará con profesionales farmacéuticos, de acuerdo al procedimiento que se establezca y con las garantías dispuestas en la Ley Orgánica de Salud. El muestreo se realizará de forma aleatoria en: laboratorios de producción, casas de representación, establecimientos de logística y almacenamiento, distribuidoras, locales aduaneros y otros establecimientos autorizados para almacenamiento de medicamentos biológicos. Los medicamentos muestreados deberán encontrarse dentro del período de su vida útil, en su envase original y sin alteraciones.

Durante el muestro se verificará las condiciones de almacenamiento de acuerdo a las Normas de Buenas Prácticas.

Art. 39.- El representante legal del establecimiento que produzca e importe un medicamento biológico para uso y consumo humano, está obligado a proporcionar, sin costo alguno, las muestras requeridas para el análisis de las mismas, por la Comisión Inspectorada designada para el control posregistro, a efecto de que el laboratorio oficial, verifique el control de calidad del producto registrado.

Art. 40.- Las muestras representativas tomadas del mismo lote se dividirán en tres grupos numerados de uno a tres, convenientemente empacados, rotulados y sellados, de los cuales un grupo se entregará al representante del establecimiento en el que se realizará el muestreo, otro en custodia de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias y el tercer grupo ingresará al laboratorio para el control de calidad.

Art. 41.- Si durante el muestreo se encuentra que los productos no cumplen con los requisitos legalmente establecidos y las especificaciones técnicas descritas en el correspondiente Registro Sanitario, se suspenderá automáticamente el Certificado de Registro Sanitario, hasta que se emitan los resultados del análisis de control de calidad y se salven las objeciones encontradas, para lo cual la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, emitirá el informe correspondiente, sin perjuicio de las otras sanciones establecidas en la Ley.

Art. 42.- Del muestreo se levantará un acta en tres ejemplares, que será suscrita por el representante legal o propietario del establecimiento en el que se lo realizó y por los profesionales técnicos que ejecuten esta actividad, en la que se hará constar entre otros datos, la cantidad de muestras tomadas. Un ejemplar del acta ingresará con las muestras al laboratorio de control de calidad, otro ejemplar quedará en el establecimiento y el tercer ejemplar quedará en custodia de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias.

Art. 43.- Todo medicamento biológico para uso y consumo humano, se someterá a control de calidad, dos veces como mínimo durante la vigencia del Registro Sanitario, por muestreo aleatorio, con muestras tomadas en cualquier establecimiento del país.

Art. 44.- Si los resultados del control de calidad determinan que el medicamento biológico para uso y consumo humano, no cumple con los estándares bajo los cuales se otorgó el respectivo Registro

Sanitario, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, suspenderá o cancelará el Registro Sanitario, según corresponda y comunicará la prohibición de comercialización del producto, como medidas de seguridad hasta que se demuestre que el producto cumple con los estándares de calidad.

Art. 45.- Como parte del control posregistro, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria -ARCSA, o quien ejerza sus competencias, evaluará los resultados de los programas de farmacovigilancia y estudios de utilización de medicamentos biológicos, presentados por el solicitante durante la vigencia del Registro Sanitario, con la finalidad de precautelar la seguridad del uso de los mismos. Dichas evaluaciones se notificarán a la Autoridad Sanitaria Nacional.

Art. 46.- La ARCSA, o quien ejerza sus competencias, será la responsable de realizar la farmacovigilancia de todos los medicamentos biológicos. El uso de los medicamentos biotecnológicos y biosimilares será sujeto a reporte especial para un seguimiento estrecho de farmacovigilancia de acuerdo al Instructivo para este Reglamento.

CAPITULO XII SANCIONES

Art. 47.- El incumplimiento a las disposiciones contenidas en el presente Reglamento será sancionado de conformidad a lo establecido en la Ley Orgánica de Salud.

CAPITULO XIII DEFINICIONES

Art. 48.- Para fines del presente Reglamento, se considerarán las siguientes definiciones:

Actividad biológica.- Habilidad o capacidad específica de un producto para desarrollar un efecto biológico definido. La potencia es una medida cuantitativa de la actividad biológica.

ADN recombinante.- Se aplica este nombre a moléculas producidas por la unión artificial y deliberada, in vitro, de ADN proveniente de dos organismos diferentes que normalmente no se encuentran juntos. Al introducirse este ADN recombinante en un organismo, se produce una modificación genética que permite la adición de un nuevo ADN al organismo, conllevando a la modificación de rasgos existentes o la expresión de nuevos rasgos.

Anticuerpo.- Proteína perteneciente a la fracción de las gammaglobulinas: inmunoglobulina (Ig) formada o secretada por los linfocitos B y las células plasmáticas en respuesta a un estímulo antigénico, que según la teoría de selección clonal es muy específica contra éstos.

Anticuerpos monoclonales.- Son inmunoglobulinas derivadas de un mismo clon de linfocito B, cuyo clonaje y propagación se realizan en líneas de células continuas.

Antígeno.- Denominación para cualquier sustancia (xenógena, alógena, isógena o autóloga) con grupos químicamente característicos, que el organismo considera extraña y que posee la capacidad de desencadenar una respuesta inmunitaria. Es también la denominación de sustancias con capacidad de desencadenar una reacción inmunitaria (reacción antígeno - anticuerpo), pero sin capacidad inmunógena.

Archivo principal sobre plasma.- Es aquella documentación que contiene toda la información pormenorizada pertinente sobre las características de todo el plasma humano, empleado como material de partida y materia prima para la fabricación de subfracciones o fracciones, componentes del excipiente y principio(s) activo(s), que forman parte de los medicamentos o productos sanitarios derivados de la sangre o plasma humano.

Aseguramiento de la calidad.- Sistema planificado de actividades cuyo propósito es asegurar un

producto de calidad. El sistema incluye todas las medidas requeridas para asegurar la producción de lotes uniformes de medicamentos que cumplan con las especificaciones establecidas de identidad, potencia, pureza y otras características. También se refiere a las actividades de control posterior a la comercialización del medicamento que tienen por objeto la observancia de las buenas prácticas de manufactura, almacenaje, transporte, distribución, administración, dispensación y otras que determine la Autoridad Sanitaria.

Banco de células de trabajo.- Cultivo de células derivado de un banco de células maestro que son destinados a la preparación de los cultivos de producción. El Banco de Células de Trabajo son usualmente almacenadas a - 70 grados centígrados o temperaturas inferiores.

Banco de células maestro.- Cultivo de células caracterizadas, de origen conocido, que son distribuidos en contenedores o envases, en una misma operación, de tal manera que se asegura su uniformidad y estabilidad durante el almacenamiento. El Banco Maestro es usualmente almacenado a - 70 grados centígrados o temperaturas inferiores.

Certificado de libre venta o Certificado de Producto Farmacéutico.- Es el documento expedido por la Autoridad Sanitaria o responsable del registro de medicamentos y legalizado por las autoridades en el que se certifica que el producto a que se refiere está autorizado para la venta o distribución en el país de procedencia del medicamento.

Código nacional de medicamento registrado.- Es la codificación dada a un medicamento al aprobarse su Registro. Este código lo identifica de una manera única y singular.

Caracterización.- Técnicas analíticas utilizadas para la determinación de las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, las propiedades inmunoquímicas, la pureza e impurezas de los medicamentos biológicos.

Cepa.- Grupo de organismos de una misma especie que poseen una o pocas características distintivas; las cuales se mantienen artificialmente con propósitos de domesticación, para experimentos genéticos o para el control de calidad de medicamentos.

Denominación Común Internacional (DO).- Nombre común recomendado por la Organización Mundial de la Salud, con el objeto de lograr su identificación internacional para los ingredientes activos en los medicamentos.

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

Excipiente.- Es la materia, incluida en las formas farmacéuticas, que se añade a sustancias medicinales para posibilitar su preparación y estabilidad, modificar propiedades organolépticas, servir de vehículo o favorecer las condiciones físico químicas o de biodisponibilidad del medicamento.

Estudio clínico.- Investigación realizada en seres humanos destinada a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y farmacodinámicos de un producto en investigación, y 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.

Estudios de estabilidad acelerada.- Estudios diseñados para determinar la tasa de cambio de las propiedades del medicamento biológico con el tiempo, como consecuencia de la exposición a temperaturas superiores a las recomendadas para el almacenamiento. Estos estudios pueden proporcionar datos útiles de soporte para el establecimiento de la vida útil, o las especificaciones de liberación pero no se debe utilizar para pronosticar en tiempo real, condición de estabilidad del

medicamento biológico.

Estudios de estabilidad en tiempo real (a largo plazos-Experimentos relacionados con las características físicas, químicas, biológicas, biofarmacéuticas y microbiológicas de un medicamento biológico, durante y más allá del tiempo de vida útil y el periodo de almacenamiento previstos, y que se hacen en muestras mantenidas en condiciones de almacenamiento semejantes a las que habrá en el mercado al que van destinadas. Los resultados se utilizan para determinar el tiempo de vida útil.

Estudio preclínico.- Estudio para evaluar la actividad y los efectos del medicamento en animales.

Factores de coagulación.- Proteínas originales de la sangre que participan y forman parte del coágulo sanguíneo.

Fermentación.- Proceso de crecimiento de microorganismos para generar diferentes productos químicos o compuestos farmacéuticos.

Fecha de caducidad.- Periodo dentro del cual se espera que los medicamentos biológicos mantengan sus especificaciones de calidad establecidas en el Registro Sanitario, si es almacenada correctamente según las recomendaciones del fabricante, ? de acuerdo a lo demostrado por los estudios de estabilidad efectuados en los medicamentos biológicos.

Hemoderivados.- 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:

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

Inmunogenicidad.- Es la capacidad que tiene un medicamento para producir una inmunorespuesta, por ejemplo: el desarrollo de anticuerpos específicos, una respuesta mediada por linfocitos T o una reacción alérgica o anafiláctica. El cual puede neutralizar el biológico de la misma medicación afectando la misma respuesta clínica, afectando negativamente al tratamiento subsecuente o puede causar reacciones adversas potencialmente fatales tales como autoinmunidad.

Inmunoglobulinas.- Proteínas plasmáticas que actúan como anticuerpos para la defensa específica del organismo.

Intercambiabilidad.- Un medicamento farmacéutico "intercambiable" es aquel que es terapéuticamente equivalente al medicamento de referencia (innovador).

Liberación de lote.- Es el proceso de evaluación de cada lote individual de la vacuna o hemoderivado, requerido para aprobar su uso en el mercado; es decir, el control independiente de cada lote para asegurar que todos los lotes producidos y usados en un país, cumplen con las especificaciones de calidad establecidas. Este proceso se puede llevar a cabo revisando detalladamente el Protocolo resumido de producción y control de calidad del lote y complementarse con ensayo de laboratorio, cuando se considere necesario.

Lote.- Es una cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto fabricado en un solo proceso o en una serie de procesos, de tal manera que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción,

que se caracterice por la homogeneidad que se busca en el producto. El número de lote de los medicamentos debe estar impreso en el envase y material de empaque con carácter irremovible.

Líneas celulares.- Población de células obtenidas a partir del primer subcultivo de un cultivo primario.

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.

Materias primas.- Cualquier sustancia utilizada en la fabricación o extracción de principio activo, pero de la cual no deriva directamente el principio activo.

Medicamento biológico.- Es aquel 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.
 - 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 utilizado como comparador en los estudios de comparabilidad en igualdad de condiciones con el medicamento biotecnológico similar, a fin de demostrar su similaridad en términos de calidad, seguridad y-eficacia. Solo un medicamento innovador que haya sido autorizado sobre la base de un expediente o dossier de registro completo, puede ser utilizado como medicamento biotecnológico 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.

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 biológico en su embalaje primario.- Es el producto biológico que haya cumplido todas

las etapas de producción, formulado en su forma farmacéutica final, acondicionada en su recipiente final (embalaje primario), estéril, si se aplica, sin incluir el proceso de etiquetado y embalaje y liberado por el control de calidad del fabricante.

Medicamento biológico intermediario.- Es el producto farmacéutico, de origen biológico, parcialmente procesado, que se someterá a las etapas siguientes de fabricación, antes de convertirse en un producto a granel.

Medicamento biológico terminado.- Es el producto farmacéutico, de origen biológico, que haya cumplido todas las etapas de producción, incluyendo el proceso de etiquetado y embalaje.

Modificaciones post-transduccionales.- Variantes moleculares del producto deseado formadas durante la manufactura y/o el almacenamiento, las cuales son activas y no tienen efecto negativo en la seguridad y eficacia del producto final. Estas variantes poseen propiedades similares. Plasma.- Porción líquida que queda tras la separación de los elementos celulares de la sangre total anticoagulada, mediante centrifugación, sedimentación o plasmaféresis.

Preservante.- Agente químico agregado para prevenir el deterioro por oxidación (antioxidantes) o para matar o inhibir el crecimiento de microorganismos introducidos accidentalmente durante el proceso de manufactura o su uso (conservante antimicrobiano).

Principio activo (para medicamentos biológicos).- Sustancia o mezcla de sustancias de origen biológico responsables de un efecto farmacológico específico.

Reactogenicidad.- Reacciones adversas locales o sistémicas que se considera que se han producido en relación causal a la aplicación de una vacuna.

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.

Seroconversión.- Aumentos predefinidos en las concentraciones de anticuerpos, ya sea porque se correlacionen con la transición de seronegativo a seropositivo, o con un aumento clínicamente significativo de niveles preexistentes de anticuerpos. Este parámetro proporciona información sobre la inmunogenicidad de vacunas.

Sustrato celular.- Células utilizadas para la manufactura de un producto.

Trazabilidad.- Es la posibilidad de encontrar y seguir el rastro, a través de todas las etapas de producción, transformación y distribución, de un medicamento (para uso humano) o una sustancia distinta a ser incorporada en medicamentos o con probabilidad de serlo.

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.

Validación.- Serie de procedimientos o acciones documentadas, en concordancia con los principios de las buenas prácticas de fabricación, que demuestre que los procesos, equipos, materiales, actividades o sistemas cumplen con las especificaciones predeterminadas y atributos de calidad.

DISPOSICIONES GENERALES

PRIMERA.- Los laboratorios farmacéuticos, casas de representación o distribuidoras farmacéuticas que se dediquen a la fabricación y comercialización de medicamentos biológicos para uso y consumo humano, solicitarán el Registro Sanitario de los mismos y serán responsables de las implicaciones legales que éste involucre como titulares, ante la Autoridad Sanitaria Nacional.

SEGUNDA.- Los centros donde se obtiene sangre o plasma, empleados en la fabricación de medicamentos biológicos para uso y consumo humano, así como las industrias y distribuidoras de éstos, contarán con sistemas de gestión de calidad que serán evaluados periódicamente por la Autoridad competente.

TERCERA.- Si por emergencia sanitaria debidamente declarada por la autoridad competente se requiere de medicamentos biológicos que no cuenten con Registro Sanitario ecuatoriano, la Autoridad Sanitaria Nacional podrá importar los mismos al amparo de las excepciones establecidas en la Ley Orgánica de Salud, mientras se evalúa la documentación necesaria para la obtención de Registro Sanitario.

CUARTA.- La ARCSA, o quien ejerza sus competencias, en casos plenamente justificados ante a la Autoridad Sanitaria Nacional, podrá solicitar información adicional a la establecida en el presente Reglamento, para emitir el Registro Sanitario de un medicamento biológico para uso y consumo humano.

QUINTA.- Para la autorización de circulación de cada lote de vacunas y hemoderivados y afines de fabricación nacional o importados, adicional a la aprobación y liberación del fabricante, es necesario la liberación del mismo por parte de la ARCSA, o quien ejerza sus competencias, quien realizará el análisis documental del lote.

SEXTA.- Todo documento emitido en el exterior por personas naturales o jurídicas, proveniente de Estados signatarios del Convenio de La Haya, presentado para la obtención del Registro Sanitario de medicamentos biológicos para uso y consumo humano, contará con la adición de la apostilla. Para documentos públicos y privados extranjeros del resto de países, será necesario contar con la legalización diplomática o consular ecuatoriana.

SEPTIMA.- Aquellos medicamentos biológicos que hayan obtenido en su país de origen el registro sanitario por procesos "fast track" o por trámites "simplificados", no podrán solicitar la homologación del registro sanitario en Ecuador. En estos casos, los solicitantes deberán ingresar la solicitud de registro sanitario por el método regular de obtención, cumpliendo con todos los requisitos descritos en la normativa vigente. La ARCSA constatará con la Agencia Regulatoria del país emisor del Certificado de Libre Venta o Certificado de Producto Farmacéutico, el proceso por el cual se obtuvo el registro sanitario del medicamento biológico.

Nota: Disposición agregada por artículo 3 de Resolución de la ARCSA No. 24, publicada en Registro Oficial 139 de 13 de Diciembre del 2017 .

Disposición (...).-En el caso que la Autoridad Sanitaria del país extranjero no emita certificado de registro sanitario en físico, la ARCSA aceptará el registro en la página web oficial de dicha Autoridad, únicamente cuando el producto 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 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.

El registro que se verifique en línea deberá estar vigente y conforme la información presentada en la solicitud. En el caso 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.

Nota: Disposición agregada por artículo 4 de Resolución No. 11, publicada en Registro Oficial 277 de 5 de Julio del 2018 .

DISPOSICIONES TRANSITORIAS

PRIMERA.- Teniendo en consideración que el Estado es responsable de garantizar la disponibilidad y acceso a medicamentos de calidad, seguros y eficaces, priorizando los intereses de la salud pública sobre los económicos y comerciales, la Autoridad Sanitaria Nacional a través de la ARCSA, o quien ejerza sus competencias, dispondrá de un término de doscientos (200) días, contados a partir de la publicación del presente Acuerdo Ministerial en el Registro Oficial, para revisar la documentación técnica correspondiente a los medicamentos biológicos para uso y consumo humano que están siendo comercializados. En caso de considerarlo necesario, la ARCSA, o quien ejerza sus competencias, solicitará oficialmente a los titulares del Registro Sanitario, realicen un alcance a su documentación a fin de garantizar la eficacia y calidad del medicamento. El análisis documental para determinar cuáles medicamentos deben presentar alcances a su documentación, se realizará caso por caso.

El titular del Registro Sanitario contará con un término de noventa (90) días para presentar dicha documentación. Si dentro de este término el interesado no ingresara la información y documentación solicitada, se entenderá que el medicamento biológico para uso y consumo humano no cumple con los requisitos y condiciones establecidos para este producto y se procederá a cancelar el Registro Sanitario otorgado.

SEGUNDA.- Los trámites para la obtención del Registro Sanitario de medicamentos biológicos para uso y consumo humano, que se hayan presentado previo a la fecha de publicación del presente Acuerdo Ministerial en el Registro Oficial, serán sustanciados hasta su conclusión con la normativa vigente al momento del ingreso de su solicitud.

TERCERA.- Los trámites para la obtención del Registro Sanitario por Homologación de medicamentos biológicos para uso y consumo humano de países incluidos en la lista de países validados, que se hayan presentado previo a la fecha de publicación del presente Acuerdo Ministerial en el Registro Oficial, serán sustanciados hasta su conclusión con la normativa vigente al momento del ingreso de su solicitud.

CUARTA.- En el término de treinta (30) días, contados a partir de la publicación de este Acuerdo Ministerial en el Registro Oficial, la ARCSA, o quien ejerza sus competencias, elaborará los Instructivos específicos que regulen de manera general y obligatoria cada una de las partes del proceso de análisis técnico, así como los tiempos en que deberán ser cumplidas las disposiciones de este Reglamento. Este Instructivo será expedido por la Autoridad Sanitaria Nacional.

QUINTA.- La ARCSA, o quien ejerza sus competencias, diseñará y elaborará una campaña de comunicación y capacitación de su personal, para garantizar la puesta en marcha del sistema automatizado, así, como de una campaña de comunicación y capacitación para los usuarios a nivel nacional, con el mismo fin.

SEXTA.- En tanto la ARCSA, o quien ejerza sus competencias, culmine su proceso de implementación del sistema informático, los requisitos documentales establecidos en el presente Reglamento serán ingresados de manera física por los usuarios, debidamente foliados y rubricados por el técnico responsable, escaneados en un CD. De la misma forma se recibirán las justificaciones pertinentes y se retirarán los informes de objeciones en las oficinas de la ARCSA, o quien ejerza sus competencias.

SEPTIMA.- Cuando se habilite el sistema de la Ventanilla Unica Ecuatoriana -VUE, todos los

procedimientos para la aplicación de este Reglamento se adaptarán al sistema digital dispuesto por su Instructivo de aplicación.

DISPOSICION FINAL

De la ejecución del presente Acuerdo Ministerial que entrará en vigencia a partir de su publicación en el Registro Oficial, encárguese a la Subsecretaría Nacional de Vigilancia de la Salud Pública, a la Dirección Nacional de Vigilancia y Control Sanitario y a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCOSA, o quien ejerza sus competencias.

Dado en el Distrito Metropolitano de Quito, a 17 de mayo de 2013.

f.) Carina Vance Mafla, Ministra de Salud Pública.

Es fiel copia del documento que consta en el archivo de la D.N. de Secretaría General, al que me remito en caso necesario.- Lo certifico.- Quito, a 07 de junio de 2013.- f.) Ilegible, Secretaría General, Ministerio de Salud Pública.