

INSTRUCTIVO EXTERNO

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO.

Versión [4.0]

***Coordinación General Técnica de Certificaciones
Dirección Técnica de Registro Sanitario, Notificación
Sanitaria, Obligatoria y Autorizaciones
Mayo, 2025***

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 2 de 61	

CONTROL DE CAMBIOS

Versión	Descripción	Fecha de Actualización
1	Emisión de Original	Mayo / 2015
2	Actualización por cambios en formato de imagen institucional y por reforma a los art. 20 y 21 del Acuerdo Ministerial 586, realizados en el Anexo 4 (Resolución ARCSA-DE-2019-015-JRC)	Marzo / 2020
3	Actualización por cambios en formato de imagen institucional, actualización de tabla de Ingredientes Farmacéuticos Activos (Resolución ARCSA-DE-017-2020-MAFG) y por reforma al Capítulo de Registro Sanitario por Homologación, realizado en el Anexo 3 (Acuerdo Ministerial 00029-2021)	Agosto / 2021
4	<p>Modificaciones realizadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Actualización de la línea gráfica gubernamental. • Actualización conforme a lo establecido en la siguiente base legal: Resolución ARCSA-DE-2024-058-DASP. • Inclusión de procedimientos y requisitos para la cancelación voluntaria del registro sanitario de medicamentos en general de uso humano. • Actualización del nombre del instructivo, de: Requisitos para la inscripción, reinscripción, homologación y modificación del registro sanitario de medicamentos en general. A: Requisitos para la inscripción, reinscripción, homologación, modificación y cancelación voluntaria del registro sanitario de medicamentos en general de uso humano. • Eliminación de anexos: <ul style="list-style-type: none"> Anexo 1: GE-B.3.2.1-MG-01-01, Requisitos para la inscripción de registro sanitario de medicamentos en general. Anexo 2: GE-B.3.2.1-MG-01-02, Requisitos para la reinscripción del registro sanitario de medicamentos en general. Anexo 3: IE-B.3.2.1-MG-01-03, Requisitos para la inscripción por homologación del registro sanitario de medicamentos en general. Anexo 4: IE-B.3.2.1-MG-01-04, Requisitos para la modificación del registro sanitario de medicamentos en general. 	Mayo/2025

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 3 de 61		

CONTENIDO

1. OBJETIVO.....	4
2. CONSIDERACIONES GENERALES	4
3. DEFINICIONES.....	6
4. INSTRUCCIONES.....	9
4.1. PROCEDIMIENTOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO.....	9
4.2. REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS NUEVOS.....	14
4.2.3. REQUISITOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO	53

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 4 de 61	

1. OBJETIVO

Orientar al usuario externo con la descripción detallada, clara y precisa de los requisitos que se deben adjuntar a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana – VUE para la Inscripción, Reinscripción, Homologación y Modificación del Registro Sanitario de Medicamentos en General de Uso Humano.

2. CONSIDERACIONES GENERALES

La Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) es la plataforma digital para gestionar la Inscripción, Reinscripción, Homologación y Modificación del Registro Sanitario de Medicamentos en Ecuador. Este documento orienta al usuario externo sobre los requisitos que deben adjuntarse para cada trámite, asegurando una presentación correcta y el cumplimiento de la normativa sanitaria.

La regulación aplicable se detalla en la Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para la Obtención del Registro Sanitario, Control y Vigilancia de Medicamentos en General de Uso Humano, según la Resolución Nro. ARCSA-DE-2024-058-DASP o documento que lo modifique o sustituya. A continuación, se resumen los aspectos clave del procedimiento:

1. La Normativa Técnica Sanitaria antes mencionada constituye la base legal para la gestión y obtención del Registro Sanitario;
2. El proceso está sujeto al pago del importe establecido en la ley y en la normativa correspondiente;
3. La ARCSA será responsable de verificar que la información presentada cumpla con el reglamento correspondiente para otorgar o denegar el Registro Sanitario;
4. En caso de que el sistema informático no permita cargar documentos debido a su tamaño, estos deberán entregarse físicamente en la ARCSA mediante oficio ingresado por el sistema QUIPUX. La información adicional deberá proporcionarse en formato magnético o electrónico.
5. Los solicitantes y titulares de registros sanitarios de medicamentos de uso humano con modalidad de venta libre pueden optar por sustituir el prospecto o inserto físico por un prospecto digital una vez que la ARCSA implemente el sitio web para el repositorio de los prospectos aprobados, conforme a lo establecido en la normativa vigente. La ARCSA evaluará el impacto de esta medida durante un año para determinar su continuidad o la implementación de nuevas estrategias.
6. Los requisitos que se mencionan en el presente instructivo, se adjuntarán a la solicitud escaneados en formato PDF, previamente identificados, foliados y firmados por el responsable técnico del establecimiento.

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 5 de 61		

7. Toda la documentación técnica-analítica y galénica en castellano o inglés de acuerdo a los requerimientos de la ARCSA
8. Los documentos provenientes del extranjero redactados en otro idioma que no sea castellano o inglés, deben presentarse con la traducción oficial al idioma español o inglés.
9. Todos los documentos legales provenientes del extranjero deberán estar debidamente legalizados, apostillados si el país forma parte de la Haya o consularizados si no es parte de este tratado.
10. Adjuntar carta en la que se detallen todos los requisitos del dossier, debidamente suscrita por el representante legal y el representante técnico.
11. Para efectos de la obtención de registro sanitario, se considerará como medicamento nuevo aquel cuyo principio activo ingresa por primera vez al país. Esta clasificación también abarca las nuevas asociaciones de principios activos, la incorporación de nuevas vías de administración, la introducción de nuevas formas farmacéuticas y las concentraciones del o los principios activos que se encuentren fuera de los rangos posológicos previamente registrados, tanto a nivel local como internacional, conforme a la información validada por autoridades reconocidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Es importante señalar que no se considerará medicamento nuevo a los medicamentos genéricos.

Nota 1: No se considerará como medicamento nuevo a los medicamentos genéricos, siempre que estos cumplan con la condición de ser equivalentes farmacéuticos respecto a un medicamento innovador. Esto significa que deben contener la misma cantidad molar de los mismos principios activos, presentar la misma forma farmacéutica, ser administrados por la misma vía, contar con las mismas indicaciones terapéuticas y tener la misma posología aprobada para el medicamento innovador por una Autoridad Catalogada por la OMS

12. Hasta tanto la ARCSA emita el instrumento normativo correspondiente en relación con el control de nitrosaminas, no se requerirá a los titulares de Registro Sanitario la presentación de información relacionada con este tema. Una vez emitido dicho instrumento, y previa socialización con las partes interesadas, los titulares deberán dar cumplimiento a lo que en él se establezca. Se exceptúa el tema de “sartanes”, la cual se debe dar cumplimiento acorde al documento normativo vigente.
13. La presentación del expediente en formato CTD será opcional para todos los medicamentos de uso humano, excepto en el caso de los medicamentos nuevos, para los cuales su presentación será obligatoria.

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 6 de 61		

14. La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria-ARCSA, será responsable de receptar y verificar que la información presentada cumpla con el reglamento de Medicamentos en General vigente y con el presente instructivo, con el fin de otorgar o negar la modificación al Registro Sanitario.
15. La Solicitud de Modificación del Registro Sanitario se realizará vía electrónica a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria, a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) del Portal Web ECUAPASS.
16. El titular del Registro Sanitario deberá notificar a la ARCSA, mediante oficio ingresado por el sistema QUIPUX, al inicio de cada año calendario, su decisión de utilizar o no el fabricante alterno autorizado en el registro. Esta notificación es de carácter obligatorio para todos los titulares que cuenten con un fabricante alterno autorizado.
17. Para solicitar el agotamiento de existencias en el tiempo establecido en la resolución correspondiente, la modificación correspondiente deberá haber sido previamente aceptada por la ARCSA o quien haga sus veces. No se dará trámite a solicitudes de agotamiento si la modificación aún se encuentra en proceso de evaluación o no ha sido aprobada.

3. DEFINICIONES

3.1. Para la aplicación de la presente guía se utilizarán las siguientes definiciones:

Agencias de alta vigilancia sanitaria. - Son las agencias reguladoras que han sido calificadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) / Organización Mundial de la Salud (OMS) como Autoridades de Referencia Regional; aquellas que han sido designadas como Autoridades Reguladoras Estrictas por la OMS o Autoridad Listada por la OMS, el Ministry of Food and Drug Safety de la República de Corea del Sur y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Autoridad catalogada por la OMS (WLA, sus siglas en inglés). - Es una autoridad reguladora o un sistema regional de reglamentación que, según se haya documentado, cumple con todos los indicadores y requisitos pertinentes especificados por la Organización Mundial de la Salud para el ámbito requerido de catalogación sobre la base de un proceso establecido de evaluación comparativa y de desempeño.

Una autoridad reguladora abarca todas las instituciones que trabajan conjuntamente de manera integrada y eficaz y que son responsables de la supervisión del cumplimiento de la reglamentación en relación con los productos médicos en un país o una región determinados.

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 7 de 61		

Etiqueta. – Información escrita, impresa o gráfica que se encuentra impresa tanto en el envase interno o primario, como en el envase externo o secundario que identifica o caracteriza al medicamento. No se refiere a los stickers sobrepuestos a la etiqueta que están prohibidos.

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

Medicamento. - Es toda preparación o forma farmacéutica, cuya fórmula de composición expresada en unidades del sistema internacional, está constituida por una sustancia o mezcla de sustancias, con peso, volumen y porcentajes constantes, elaborada en laboratorios farmacéuticos legalmente establecidos, envasada o etiquetada para ser distribuida y comercializada como eficaz para diagnóstico, tratamiento, mitigación y profilaxis de una enfermedad, anomalía física o síntoma, o el restablecimiento, corrección o modificación del equilibrio de las funciones orgánicas de los seres humanos y de los animales.

Por extensión esta definición se aplica a la asociación de sustancias de valor dietético, con indicaciones terapéuticas o alimentos especialmente preparados, que reemplacen regímenes alimenticios especiales.

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

Medicamento nuevo. - Para fines de obtención de registro sanitario, se entenderá como medicamento nuevo aquel cuyo principio activo ingresa por primera vez al país. Incluye nuevas asociaciones, nuevas vías de administración, nuevas formas farmacéuticas y concentración del o los principios activos fuera de los rangos posológicos ya registrados a nivel local o internacional por la autoridad catalogada por la OMS. No se considerará como medicamento nuevo a un medicamento genérico.

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 8 de 61	

Prospecto Digital. - Referencia digital por medio de un código de enlace a un sitio web designado por la ARCSA, donde se puede consultar la información actualizada, aprobada por la Agencia, correspondiente al prospecto del producto.

Prospecto o Inserto. - Es el folleto informativo adjunto del medicamento en general de uso humano para el usuario incluido como parte de acondicionamiento del medicamento.

Solicitante. - Es la persona natural o jurídica que solicita el registro sanitario del medicamento, pudiendo ser el fabricante, apoderado o distribuidor autorizado para el efecto. Una vez otorgado el Certificado de Registro Sanitario, el solicitante pasa a ser el Titular del Registro Sanitario.

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

Titular del producto. - Es la persona natural o jurídica propietaria del producto, lo que debe demostrarse documentadamente.

3.2. Para la aplicación de la presente normativa técnica sanitaria se establecen los siguientes acrónimos:

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

ICH: Consejo Internacional para la Armonización de los requisitos técnicos de los productos farmacéuticos para uso humano.

MSP: Ministerio de Salud Pública.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

PQP: Programa de Precalificación de Medicamentos.

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 9 de 61		

4. INSTRUCCIONES

4.1. PROCEDIMIENTOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO

4.1.1. INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO

Para obtener el registro sanitario de un medicamento en general de uso humano el solicitante del registro sanitario deberá seguir el siguiente procedimiento:

- a. Ingresar vía electrónica a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) del Portal Web ECUAPASS, el formulario de solicitud de inscripción de registro sanitario, tanto para productos con origen nacional como los de fabricación en el extranjero y seleccionará en el campo de “Tipo de inscripción” la opción "General" o la opción “Homologación”. Se debe realizar una solicitud individual por cada forma farmacéutica del producto, por cada dosis del producto terminado y por cada concentración del o los principios activos.

Nota 2: Podrán acceder al proceso de homologación los siguientes medicamentos en general de uso humano:

- i. Los medicamentos en general de uso humano que constan en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos vigente (principio activo, concentración, indicación y forma farmacéutica), además los medicamentos innovadores y aquellos aprobados por una autoridad catalogada por la OMS y se comercialice en el país de dicha autoridad; y,
 - ii. El medicamento en general de uso humano que se encuentre aprobado en el Programa de Precalificación de Medicamentos (PQQ) de la OMS.
- b. El usuario ingresará en el sistema, como adjuntos en formato PDF, todos los documentos que sean requeridos de acuerdo a los artículos. 7, 8 y 14 de la presente normativa según corresponda al tipo de medicamento a inscribir (medicamento nuevo o general) o los requisitos descritos en el artículo 23 si es una inscripción por “homologación”, según el tipo de medicamento en general de uso humano a registrar. Si los documentos adjuntos exceden la capacidad de almacenamiento del sistema, el usuario debe grabar la información en un disco compacto CD (u otro dispositivo de almacenamiento electrónico, tal como: Pendrive o Unidad Flash) e ingresarlo mediante oficio en Secretaría General de Planta Central o de las Coordinaciones Zonales de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez. El número de oficio a través del cual presentó a la Agencia el disco compacto CD o el dispositivo de almacenamiento electrónico debe detallarse en el formulario de la VUE;
 - c. Una vez que el usuario ingrese el formulario de solicitud y los requisitos respectivos según el tipo de medicamento en general a registrar, la ARCSA revisará la documentación empleando la lista de verificación correspondiente, comprobará que la documentación adjunta haya sido cargada en el sistema y validará la categoría de pago diferenciado del importe para la obtención del registro sanitario conforme el tarifario vigente que la ARCSA disponga para el efecto. Esta revisión del formulario no corresponde al análisis de la documentación técnico legal ingresada por el usuario;

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 10 de 61		

- d. En caso que la revisión realizada no sea favorable e 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 subsanar correctamente la observación, la solicitud reflejará el estado de “solicitud no aprobada” y se cancelará de forma definitiva el proceso.
- e. En caso de revisión favorable 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 la solicitud reflejará el estado de “solicitud no aprobada” y se cancelará de forma definitiva el proceso;
- f. La ARCSA validará el pago realizado y generará la factura a nombre del solicitante del registro sanitario;
- g. La Agencia categorizará el nivel de riesgo del medicamento en general de uso humano y la complejidad del trámite clasificándolos como Alto, Medio o Bajo;
- h. La ARCSA realizará el análisis técnico - químico y seguridad - eficacia. El tiempo del análisis del proceso por parte de la ARCSA dependerá del nivel de riesgo sanitario del medicamento en general y la complejidad del trámite;
- i. En el caso que los informes del análisis técnico - químico y de seguridad - eficacia, no hayan reportado objeciones, se emitirá el respectivo certificado de registro sanitario a través de la VUE. Además, se generará un informe de aprobación, el cual quedará archivado en el dossier del producto y será notificado al solicitante por medio del sistema;
- j. En el caso que el análisis técnico – químico y/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 nacionales y 60 días para extranjeros. En caso de no subsanar dentro del tiempo establecido, el proceso se cancelará definitivamente;
- k. En el caso que las objeciones no hayan sido corregidas o no se hayan entregado en el tiempo establecido por una segunda ocasión, el proceso se cancelará definitivamente. Además, se generará un informe de cancelación, el cual quedará registrado en el historial del proceso y notificado al solicitante por medio del sistema;
- l. 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. Además, se generará un informe de aprobación, el cual quedará archivado en el dossier del producto y notificado al solicitante por medio del sistema.
- m. En el caso que las objeciones no hayan sido salvadas o no se hayan entregado en el tiempo establecido en la segunda oportunidad, el proceso se cancelará definitivamente. Además, se generará un informe de cancelación, el cual quedará registrado en el historial del proceso y notificado al solicitante por medio del sistema establecido por la agencia.

De declararse cancelado el proceso por no haber subsanado correctamente las objeciones identificadas o por no subsanarlas dentro del tiempo establecido, luego de realizarse el análisis

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 11 de 61	

técnico - químico y de seguridad - eficacia de los documentos sujetos a evaluación, el importe pagado por concepto de inscripción o modificación del registro sanitario, no será devuelto.

4.1.2. REINSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO

Para reinscribir el registro sanitario el titular del registro debe seguir el siguiente procedimiento:

- a. La Solicitud de Reinscripción del Registro Sanitario se realizará vía electrónica a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) del portal web ECUAPAS, o el sistema que la ARCSA defina para el efecto.
- b. La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, será responsable de receptor y verificar que la información presentada cumpla con la presente normativa, con el fin de otorgar o negar el certificado de reinscripción del Registro Sanitario.
- c. La solicitud de reinscripción será considerada automática cuando se ingrese con al menos 90 días de anticipación a la fecha de expiración del registro sanitario y se declare expresamente que el producto:
 - i. No ha sufrido cambios en su uso previsto, calidad, seguridad o eficacia durante su vigencia.
 - ii. No ha sido objeto de suspensión por parte de la Autoridad Sanitaria.

Nota 3: En caso de no cumplirse alguna de las condiciones para la reinscripción automática, la solicitud será evaluada mediante revisión manual, debiendo presentarse la documentación establecida por ARCSA.

- d. Una vez que el titular del registro sanitario ingrese el formulario de solicitud y los respectivos documentos adjuntos, la Agencia revisará el formulario empleando la lista de verificación correspondiente, comprobará que la documentación adjunta haya sido cargada en el sistema y validará la categoría de pago diferenciado del importe para la reinscripción del registro sanitario conforme el tarifario vigente que la ARCSA disponga para el efecto;
- e. En caso de que la revisión no sea favorable se devolverá el trámite al usuario a salvar las mismas por primera vez, en un término de 30 días para medicamentos en general de uso humano de fabricación nacional y un término de 60 días para medicamentos en general de uso humano de fabricación extranjera. En caso de no subsanar dentro del tiempo establecido, el proceso se cancelará definitivamente.
- f. En el caso que las objeciones no han sido salvadas adecuadamente, la ARCSA autorizará al usuario por segunda y última vez salvar las observaciones del informe inicial de objeciones, en un término máximo de 30 días para medicamentos de fabricación nacional y un término máximo de 60 días para medicamentos de fabricación extranjera.

Nota 4: Si el titular no subsana las observaciones o no presenta una carta justificativa dentro del plazo establecido en el informe de objeciones, el proceso será cancelado de forma definitiva, debiendo iniciarse una nueva solicitud.

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 12 de 61		

- g. En caso de revisión favorable 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 la solicitud reflejará el estado de “solicitud no aprobada” y se cancelará de forma definitiva el proceso

Nota 5: En caso de no presentarse la solicitud de reinscripción antes de la expiración del Registro Sanitario, este quedará cancelado de forma definitiva, inhabilitando la importación, exportación y comercialización del producto. Para continuar con su comercialización, será obligatorio gestionar un nuevo Registro Sanitario.

4.1.3. MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO

Para modificar el registro sanitario el titular del registro debe seguir el siguiente procedimiento;

- El usuario ingresará vía electrónica una solicitud individual por cada forma farmacéutica del producto, por cada dosis y por cada concentración del o los principios activos, a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) del Portal Web ECUAPASS o la plataforma informática que la ARCSA determine, debiendo llenar correctamente el formulario de inscripción o modificación de Registro Sanitario, tanto para productos de origen nacional como los de fabricación en el extranjero;
- El usuario ingresará en el sistema, como adjuntos en formato PDF, todos los documentos que sean requeridos de acuerdo al literal “4.2.3.2 Casos que no requieren un nuevo registro sanitario” del presente instructivo según sea el caso, tanto para medicamentos nacionales como extranjeros.
- Si los documentos adjuntos exceden la capacidad de almacenamiento del sistema, el titular del registro sanitario debe grabar la información en un disco compacto CD (u otro dispositivo de almacenamiento electrónico, tal como: Pendrive o Unidad Flash) e ingresarlo mediante oficio en Secretaría General de Planta Central o de las Coordinaciones Zonales de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez. El número de oficio a través del cual presentó a la Agencia el disco compacto CD o el dispositivo de almacenamiento electrónico debe detallarse en el formulario de la VUE;
- Una vez que el usuario ingrese el formulario de solicitud y los documentos adjuntos establecidos en la presente normativa sanitaria, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, revisará por medio de una lista de verificación, el formulario y comprobará que la documentación requerida esté completa y cargada en el sistema. Esta revisión de formulario no corresponde al análisis de la documentación técnico legal ingresada por el usuario;
- En caso de que la revisión no sea favorable 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 subsanar correctamente la observación, la

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 13 de 61		

- solicitud reflejará el estado de “solicitud no aprobada” y se cancelará de forma definitiva el proceso.
- f. En caso de revisión favorable 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 la solicitud reflejará el estado de “solicitud no aprobada” y se cancelará de forma definitiva el proceso.
 - g. La ARCSA validará el pago realizado y generará la factura a nombre del titular del registro sanitario;
 - h. La Agencia categorizará el nivel de riesgo del medicamento en general y la complejidad del trámite clasificándolos como Alto, Medio o Bajo (dependiendo si los cambios son importantes, moderados, menores o administrativos);
 - i. La ARCSA realizará el análisis técnico - químico y seguridad - eficacia. El tiempo del análisis del proceso por parte de la ARCSA dependerá del nivel de riesgo sanitario del medicamento en general de uso humano y la complejidad del trámite;
 - j. En el caso que los informes del análisis técnico - químico y de seguridad - eficacia, no hayan reportado objeciones, se emitirá el respectivo certificado de registro sanitario. Además, se generará un informe de aprobación, el cual quedará archivado en el dossier del producto y será notificado al solicitante por medio del sistema que disponga para el efecto;
 - k. En el caso que el análisis técnico – químico y/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 en general de uso humano de fabricación nacional y un término 60 días para medicamentos en general de uso humano de fabricación extranjera. En caso de no subsanar dentro del tiempo establecido, el proceso se cancelará definitivamente;
 - l. En el caso en que las objeciones no hayan sido salvadas adecuadamente, 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 en general de uso humano de fabricación nacional y un término 60 días para medicamentos en general de uso humano de fabricación extranjera;
 - m. 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. Además, se generará un informe de aprobación, el cual quedará archivado en el dossier del producto y notificado al solicitante por medio del sistema;
 - n. En el caso que las objeciones no hayan sido corregidas o no se hayan entregado en el tiempo establecido por una segunda ocasión, el proceso se cancelará definitivamente. Además, se generará un informe de cancelación, el cual quedará registrado en el historial del proceso y notificado al solicitante por medio del sistema;
 - o. Una vez expedido el certificado de registro sanitario, el expediente con toda la documentación se pondrá a disposición de la unidad responsable de realizar el control pos registro de medicamentos, para que se incluya dentro de su planificación, a fin de realizar el mencionado control.

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 14 de 61		

Nota 6: Para solicitar el agotamiento de envases, etiquetas, prospectos y/o del producto terminado de medicamentos en general de uso humano, en los casos que aplique, el titular del registro sanitario debe cumplir con los requisitos y procedimiento descritos en el "Instructivo Externo: Autorización para agotamiento de existencias de medicamentos en general, productos biológicos, productos naturales y productos homeopáticos", código IE-B.3.2.1-GN-02 (o documento que lo sustituya). Instructivo elaborado conforme lo dispuesto en la Resolución ARCSA-DE-2022-002-AKRG a través de la cual se emite la "Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para autorizar la comercialización bajo la modalidad de pack y el agotamiento de existencias de envases, etiquetas, prospectos y del producto terminado de medicamentos en general, productos biológicos, productos naturales procesados de uso medicinal y de productos homeopáticos".

4.1.4. CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO

Para solicitar de forma voluntaria la cancelación del registro sanitario la misma que no tiene costo adicional, el titular del registro sanitario debe seguir el siguiente procedimiento:

- Ingresar los requisitos establecidos mediante el Sistema de Gestión Documental (Quipux) hasta que la ARCSA implemente la plataforma informática para dicho fin;
- La ARCSA revisará la solicitud en un término de sesenta (60) días, contados a partir del ingreso de la solicitud;
- De tener un criterio favorable la Agencia procederá con la cancelación del registro sanitario;
- De tener un criterio no favorable la Agencia no autorizará la cancelación del registro sanitario y el regulado debe ingresar una nueva solicitud de cancelación voluntaria

4.2. REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS NUEVOS.

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

Módulo 1: Información administrativa e información de prescripción;

Módulo 2: Resúmenes de los documentos técnicos comunes;

Módulo 3: Información de calidad;

Módulo 4: Informes de estudios no clínicos; y,

Módulo 5: Informes de estudios clínicos.

MÓDULO 1: Información administrativa e información de prescripción

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 15 de 61	

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

1.2. Características del medicamento:

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

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

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

1.2.4. Forma farmacéutica: ejemplo: capsulas, soluciones inyectables;

1.2.5. Vía de administración;

1.2.6. Presentación del medicamento: declarar el contenido o cantidad del medicamento y el tipo de envase primario (sistema envase-cierre) y secundario, si será distribuido en empaque unitario o de varias unidades en el mismo empaque. Si contiene algún accesorio adicional debe indicarse, pudiendo ser entre otros un dispositivo médico.

1.2.7. Descripción e interpretación del código de lote: significa cualquier combinación de letras, figuras o ambos, con la cual el medicamento puede ser identificado en el proceso de manufactura o en la distribución;

1.2.8. Fecha de vencimiento, en formato mes/año (por ejemplo: FEB/2018, 02/2018), en caso de no indicar la fecha de vencimiento en formato mes/año deberá explicarse en la etiqueta la interpretación correcta de la fecha;

1.2.9. Restricción de administración del medicamento en general: indicar si el medicamento en general de uso humano es de administración exclusiva por parte de profesionales de la salud o en establecimientos de salud, o administrado por pacientes y/o su responsable capacitado, según indique en el prospecto o inserto;

1.2.10. Condiciones de almacenamiento: señalar las condiciones de conservación adecuada para el producto, indicando temperatura, humedad, luz u otra condición de cuidado, sin reconstituir y reconstituido, cuando proceda;

1.2.11. Condiciones para el manejo y el transporte, cuando proceda; y,

1.2.12. Período de vida útil propuesto para el medicamento en general de uso humano, sin reconstituir y reconstituido cuando proceda.

1.3. Documentación legal:

Los documentos legales emitidos por autoridades extranjeras deben estar debidamente apostillados o consularizados según corresponda. Además, deben presentarse en idioma castellano o inglés. En el caso que los documentos legales del producto estén en idioma diferente al castellano o inglés, la traducción debe ser realizada por un traductor titulado y/o por centros autorizados para

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 16 de 61	

el efecto y debe mantener consistencia con el documento original. No se aceptarán documentos con errores en sus traducciones.

1.4. Información técnica del medicamento en general de uso humano.

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

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

1.4.2. **Modelos de etiquetas o proyectos de texto para cada presentación comercial de los envases primario y secundario**, las mismas que deben estar redactadas en idioma castellano y en caracteres claramente legibles e indelebles, conforme a lo indicado en el Capítulo XII en la Resolución ARCSA-DE-2024-058-DASP, o el documento que la sustituya; y

1.4.3. **Prospecto dirigido al usuario**, debe estar redactado en idioma castellano y con caracteres claramente legibles e indelebles.

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 17 de 61	

1.4.4. **La información en las etiquetas y prospecto** debe estar conforme lo descrito en el Capítulo XII de la Resolución ARCSA-DE-2024-058-DASP de los artículos 47 al artículo 52, o el documento que la sustituya.

1.5. **Listado de países donde se ha registrado y/o se comercializa el medicamento en general de uso humano**, indicando la condición de autorización de comercialización en dicho país

MÓDULO 2: RESÚMENES

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

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

2.2. Contenido:

2.2.1. Resumen global de la calidad.

Debe contener un resumen global de la información relacionada con los datos químicos, farmacéuticos y los datos no clínicos y clínico. Debe indicarse los parámetros críticos y cuestiones fundamentales en relación con aspectos de calidad, así como la justificación de los casos en los que no se sigan las directrices pertinentes. En este documento se expondrán las líneas generales de los datos detallados en el módulo 3, conforme a lo establecido en la Guía ICH "Quality M4Q(R1) Quality Overall Summary of Module 2"

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

2.3.S.1 Información general

2.3.S.2 Fabricación

2.3.S.3 Caracterización

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

2.3.S.5 Estándares o materiales de referencia

2.3.S.6 Sistema de envase de cierre

2.3.S.7 Estabilidad

2.3.P Medicamento

2.3.P.1 Descripción y composición del medicamento en general de uso humano

2.3.P.2 Desarrollo farmacéutico

2.3.P.3 Fabricación

2.3.P.4 Control de los excipientes

2.3.P.5 Control del producto

2.3.P.6 Estándares o materiales de referencia

2.3.P.7 Sistema de envase cierre

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 18 de 61	

2.3.P.8 Estabilidad

2.3.A Anexos

2.3.A.1 Instalaciones y equipos

2.3.A.2 Evaluación de seguridad de agentes adventicios

2.3.A.3 Excipientes

2.2.2. Visión general de estudios no clínicos.

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

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

En esta sección se expondrán las líneas generales de los datos detallados en el módulo 4, conforme lo establecido en la Guía ICH "Safety M4S(R2) Nonclinical Overview and Nonclinical Summaries of Module 2".

2.2.3. Visión general de estudios clínicos.

La visión general de la parte clínica tiene por objeto ofrecer un análisis crítico de los datos clínicos incluidos en el resumen clínico y el módulo 5, conforme lo establecido en la Guía ICH "Efficacy M4E(R2)". Se expondrán el enfoque del desarrollo clínico del medicamento en general de uso humano, incluyendo el diseño del estudio crítico, las decisiones relacionadas con los estudios y la realización de los mismos.

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

2.2.4. Resumen de los estudios no clínicos.

Los resultados de los estudios de farmacología, farmacocinética y toxicología (según corresponda) realizados en animales/in vitro se presentarán como resúmenes objetivos escritos y tabulados conforme lo establecido en la Guía ICH "Safety M4S(R2) Organisation of Module 4", información que se presentarán en el siguiente orden:

2.6.1. Introducción;

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 19 de 61		

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

2.2.5. Resumen de los estudios clínicos

Se ofrecerá un resumen objetivo detallado de la información clínica relativa al medicamento que se incluye en el módulo 5, conforme lo establecido en la Guía ICH "Efficacy M4E(R2)". Comprende los resultados de todos los estudios biofarmacéuticos, de los estudios clínicos de farmacología y de los estudios clínicos sobre eficacia y seguridad (según corresponda). Deberá presentarse una sinopsis de cada estudio realizado.

La información clínica resumida se presentará en el siguiente orden:

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

MÓDULO 3: INFORMACIÓN DE CALIDAD

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

3.2. Contenido:

Incluye la información del/los principio(s) activo(s), excipientes (E) y del producto terminado (PT). Este módulo deberá, además proporcionar información detallada sobre los materiales de partida y materias primas utilizados durante las operaciones de fabricación del principio(s) activo(s), y los excipientes incorporados en la formulación del producto terminado, conforme lo establecido en la Guía ICH "Quality M4Q(R1) Module 3: Quality".

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

3.2.S.1 Información general:

Se presentará una lista de propiedades físico-químicas y otras propiedades relevantes de la sustancia activa.

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

3.2.S.1.2 Estructura. Se debe proporcionar la fórmula estructural, incluida la estereoquímica relativa y absoluta, la fórmula molecular y la masa molecular relativa.

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 20 de 61	

3.2.S.1.3 Propiedades generales. Se debe proporcionar una lista de las propiedades fisicoquímicas y otras propiedades relevantes del medicamento en general, incluyendo su actividad biológica. (Referencia Guía ICH: Q6A TEST PROCEDURES AND ACCEPTANCE CRITERIA FOR NEW DRUG SUBSTANCES AND NEW DRUG PRODUCTS CHEMICAL SUBSTANCES).

3.2.S.2 Fabricación.

3.2.S.2.1 Fabricante(s). Se debe proporcionar el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, incluidos los contratistas, y de cada sitio o instalación de producción propuesta involucrada en la fabricación y las pruebas.

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

Se debe proporcionar un diagrama de flujo de los procesos sintéticos que incluya fórmulas moleculares, pesos, rangos de rendimiento, estructuras químicas de los materiales de partida, intermedios, reactivos y sustancias farmacológicas que reflejen la estereoquímica, e identifique las condiciones de operación y los solventes.

Se deberá presentar una narrativa secuencial del procedimiento de fabricación.

La narrativa debe incluir, por ejemplo, cantidades de materias primas, solventes, catalizadores y reactivos que reflejen la escala de lote representativa para la fabricación comercial, identificación de pasos críticos, controles de proceso, equipos y condiciones de operación (por ejemplo, temperatura, presión, pH, tiempo).

Los procesos alternativos deben explicarse y describirse con el mismo nivel de detalle que el proceso principal. Los pasos de reprocesamiento deben identificarse y justificarse. Cualquier dato que respalde esta justificación debe referenciarse o archivar en 3.2.S.2.5.

3.2.S.2.3 Control de materiales

Los materiales utilizados en la fabricación del fármaco (p. ej., materias primas, materiales de partida, disolventes, reactivos, catalizadores) deben enumerarse, indicando dónde se utiliza cada material en el proceso. Se debe proporcionar información sobre la calidad y el control de estos materiales. Se debe proporcionar, según corresponda, información que demuestre que los materiales (incluidos los de origen biológico, p. ej., componentes de medios de cultivo, anticuerpos monoclonales, enzimas) cumplen con los estándares adecuados para su uso previsto (incluida la eliminación o el control de agentes adventicios).

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

Pasos críticos: Se deben proporcionar pruebas y criterios de aceptación (con justificación, incluidos datos experimentales) realizados en los pasos críticos identificados en 3.2.S.2.2 del proceso de fabricación para garantizar que el proceso está controlado.

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 21 de 61		

Intermedios: Se debe proporcionar información sobre la calidad y el control de los intermedios aislados durante el proceso.

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

Se deben incluir estudios de validación y/o evaluación de procesos para el procesamiento aséptico y la esterilización.

3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de fabricación.

Se debe proporcionar una descripción y un análisis de los cambios significativos realizados en el proceso de fabricación y/o en el sitio de fabricación de la sustancia farmacológica utilizada para producir lotes no clínicos, clínicos, de ampliación, piloto y, si está disponible, de escala de producción.

Se debe hacer referencia a los datos sobre sustancias farmacológicas proporcionados en la sección 3.2.S.4.4.

3.2.S. Caracterización

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

Se debe proporcionar confirmación de la estructura, por ejemplo, mediante la ruta sintética y análisis espectrales.

También debe incluirse información como el potencial de isomería, la identificación de la estereoquímica o el potencial de formación de polimorfos.

3.2.S.3.2 Impurezas

Se debe proporcionar información sobre las impurezas.

3.2.S.4 Control de ingredientes farmacéutico activo o principio (s) activo (s).

3.2.S.4.1 Especificaciones

Se debe proporcionar la especificación del IFA.

3.2.S.4.2 Procedimientos analíticos

Se deben proporcionar los procedimientos analíticos utilizados para probar la sustancia activa.

3.2.S.4.3 Validación de los procedimientos analíticos

Se debe proporcionar información de validación analítica, incluidos datos experimentales de los procedimientos analíticos utilizados para probar la sustancia activa.

3.2.S.4.4 Análisis de lotes

Se debe proporcionar la descripción de los lotes y los resultados de los análisis de los lotes.

3.2.S.4.5 Justificación de las especificaciones

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 22 de 61	

Se debe proporcionar una justificación de las especificaciones de la sustancia activa.

3.2.S.5 Estándares o materiales de referencia

Se debe proporcionar información sobre los estándares de referencia o materiales de referencia utilizados para probar la sustancia activa.

3.2.S.6 Sistema de cierre del envase

Se debe proporcionar una descripción del sistema o sistemas de cierre del envase, incluyendo la identificación de los materiales de construcción de cada componente del envase primario y sus especificaciones. Las especificaciones deben incluir la descripción e identificación (y las dimensiones críticas con planos, si corresponde). Se deben incluir métodos no farmacopeicos (con validación), si corresponde.

Para los componentes de embalaje secundario no funcionales (por ejemplo, aquellos que no ofrecen protección adicional), solo se debe proporcionar una breve descripción. Para los componentes de embalaje secundario funcionales, se debe proporcionar información adicional. La idoneidad debe discutirse con respecto, por ejemplo, a la elección de los materiales, la protección contra la humedad y la luz, la compatibilidad de los materiales de construcción con la sustancia farmacológica, incluida la sorción en el recipiente y la lixiviación, y/o la seguridad de los materiales de construcción.

3.2.S.7 Estabilidad

3.2.S.7.1 Resumen y conclusiones sobre estabilidad.

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

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

Se deberá proporcionar el protocolo de estabilidad posterior a la aprobación y el compromiso de estabilidad.

3.2.S.7.3 Estudios de estabilidad.

Los resultados de los estudios de estabilidad (por ejemplo, estudios de degradación forzada y condiciones de estrés) deben presentarse en un formato apropiado, como tabular, gráfico o narrativo. Se debe incluir información sobre los procedimientos analíticos utilizados para generar los datos y la validación de estos procedimientos.

3.2.P Producto terminado.

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

3.2.P.1 Descripción y composición del medicamento.

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 23 de 61	

Se debe proporcionar una descripción del medicamento y su composición. La información proporcionada debe incluir, por ejemplo:

- Descripción de la forma(s) farmacéutica(s) (color, aspectos y otras características particulares).
- Composición, es decir, lista de todos los componentes de la forma farmacéutica y su cantidad por unidad (incluidos los excedentes, si los hubiera), la función de los componentes y una referencia a sus estándares de calidad (por ejemplo, monografías compendiales o especificaciones del fabricante).
- Descripción del diluyente(s) de reconstitución adjunto(s); y
- Tipo de envase y cierre utilizado para la forma farmacéutica y diluyente de reconstitución que lo acompaña, si corresponde.
(Directrices de referencia de la ICH: Q6A)

3.2.P.2 Desarrollo Farmacéutico

La sección de Desarrollo Farmacéutico debe contener información sobre los estudios de desarrollo realizados para determinar que la forma farmacéutica, la formulación, el proceso de fabricación, el sistema de cierre del envase, los atributos microbiológicos y las instrucciones de uso son adecuados para el propósito especificado en la solicitud. Los estudios aquí descritos se distinguen de las pruebas de control rutinarias realizadas según las especificaciones. Además, esta sección debe identificar y describir los atributos de la formulación y el proceso (parámetros críticos) que pueden influir en la reproducibilidad del lote, el rendimiento del producto y la calidad del medicamento. Se pueden incluir o adjuntar datos y resultados de estudios específicos o publicaciones en la sección de Desarrollo Farmacéutico. Se puede hacer referencia a datos de apoyo adicionales en las secciones preclínicas o clínicas pertinentes de la solicitud.

3.2.P.2.1 Componentes del medicamento

3.2.P.2.1.1 Sustancia farmacológica

Se debe analizar la compatibilidad del fármaco con los excipientes enumerados en el apartado 3.2.P.1. Además, se deben analizar las características fisicoquímicas clave (p. ej., contenido de agua, solubilidad, distribución del tamaño de partícula, forma polimórfica o estado sólido) del fármaco que puedan influir en su rendimiento.

En el caso de productos combinados, se debe discutir la compatibilidad de los principios activos entre sí.

3.2.P.2.1.2 Excipientes. La elección de los excipientes enumerados en 3.2.P.1, su concentración y sus características que pueden influir en el rendimiento del producto farmacéutico deben discutirse en relación con sus respectivas funciones.

3.2.P.2.2 Medicamento

3.2.P.2.2.1 Desarrollo del proceso de fabricación.

3.2.P.2.2.2 Excedentes.

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 24 de 61		

3.2.P.2.2.3 Propiedades fisicoquímicas y biológicas

Se deben abordar los parámetros relevantes para el rendimiento del medicamento, como el pH, la fuerza iónica, la disolución, la redispersión, la reconstitución, la distribución del tamaño de partícula, la agregación, el polimorfismo, las propiedades reológicas, la actividad o potencia biológica y/o la actividad inmunológica.

3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de fabricación

Se debe explicar la selección y optimización del proceso de fabricación descrito en 3.2.P.3.3, en particular sus aspectos críticos. Cuando sea pertinente, se debe explicar y justificar el método de esterilización.

Se deben discutir las diferencias entre los procesos de fabricación utilizados para producir lotes clínicos fundamentales y el proceso descrito en 3.2.P.3.3 que pueden influir en el rendimiento del producto.

3.2.P.2.4 Sistema de cierre del envase

Se debe analizar la idoneidad del sistema de cierre del envase utilizado para el almacenamiento, transporte (envío) y uso del medicamento. Esta discusión debe considerar, por ejemplo, la elección de los materiales, la protección contra la humedad y la luz, la compatibilidad de los materiales de construcción con la forma farmacéutica (incluida la sorción al envase y la lixiviación), la seguridad de los materiales de construcción y el rendimiento (como la reproducibilidad de la administración de la dosis desde el dispositivo cuando se presenta como parte del medicamento).

3.2.P.2.5 Atributos microbiológicos

Se deben analizar los atributos microbiológicos de la forma farmacéutica, incluyendo, por ejemplo, la justificación para no realizar pruebas de límites microbianos en productos no estériles y la selección y eficacia de los sistemas de conservación en productos que contienen conservantes antimicrobianos. En el caso de productos estériles, se debe abordar la integridad del sistema de cierre del envase para prevenir la contaminación microbiana (cuando corresponda).

3.2.P.2.6 Compatibilidad

Se debe abordar la compatibilidad del medicamento con los diluyentes de reconstitución o los dispositivos de dosificación (por ejemplo, precipitación de la sustancia activa en solución, sorción en recipientes de inyección, estabilidad) para brindar información adecuada y de respaldo para el etiquetado.

3.2.P.3 Fabricación

3.2.P.3.1 Fabricante(s)

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 25 de 61	

Se debe proporcionar el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, incluidos los contratistas, y de cada sitio o instalación de producción propuesta involucrada en la fabricación y las pruebas.

3.2.P.3.2 Fórmula de lote

Se debe proporcionar una fórmula de lote que incluya una lista de todos los componentes de la forma de dosificación que se utilizarán en el proceso de fabricación, sus cantidades por lote, incluidos los excedentes, y una referencia a sus estándares de calidad.

3.2.P.3.3 Descripción del proceso de fabricación y controles del proceso

Se debe presentar un diagrama de flujo que detalle los pasos del proceso y muestre dónde entran los materiales. Se deben identificar los pasos y puntos críticos donde se realizan los controles del proceso, las pruebas intermedias o los controles del producto final.

Debe incluirse una descripción narrativa del proceso de fabricación, desde la producción hasta el envasado, que detalle la secuencia de pasos y la escala de producción. Se debe profundizar en los procesos o tecnologías novedosas, así como en las operaciones de envasado que incidan directamente en la calidad del producto. Además, los equipos utilizados deben identificarse por tipo (por ejemplo, mezclador de tambor, homogeneizador en línea) e indicarse su capacidad de trabajo, cuando sea aplicable.

Deben identificarse los parámetros clave de cada etapa del proceso, como tiempo, temperatura o pH, presentándolos como rangos cuando sea necesario. Los valores de los pasos críticos deben justificarse en la Sección 3.2.P.3.4. En algunos casos, también deben especificarse las condiciones ambientales, como baja humedad.

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

Pasos críticos: Se deben proporcionar pruebas y criterios de aceptación (con justificación, incluidos datos experimentales) realizados en los pasos críticos identificados en 3.2.P.3.3 del proceso de fabricación, para garantizar que el proceso está controlado.

Intermedios: Se debe proporcionar información sobre la calidad y el control de los intermedios aislados durante el proceso

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

Se debe proporcionar la descripción, la documentación y los resultados de los estudios de validación y/o evaluación para los pasos o ensayos críticos utilizados en el proceso de fabricación.

3.2.P.4 Control de los excipientes

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 26 de 61	

información que demuestre que los materiales cumplen los estándares apropiados para su utilización prevista.

3.2.P.4.1 Especificaciones

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

3.2.P.4.2 Descripción de los procedimientos analíticos

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

3.2.P.4.4 Justificación de las especificaciones

3.2.P.4.5 Excipientes de origen humano o animal

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

3.2.P.4.6 Nuevos excipientes

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

3.2.P.5 Control de producto terminado

3.2.P.5.1 Especificaciones

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

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

- i. Descripción completa del método analítico, tanto físico químicas como microbiológicas y adjuntar la monografía específica, en caso de responder a una farmacopea de referencia.
- ii. Descripción completa del método analítico, tanto físico químicas como microbiológicas y en caso de ser propio del fabricante.

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 27 de 61		

3.2.P.5.3 Validación de los procedimientos analíticos

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

3.2.P.5.4 Análisis de lotes

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

3.2.P.5.5 Caracterización de las impurezas.

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

3.2.P.6 Estándares o materiales de referencia

Se debe determinar y describir detalladamente los estándares y materiales de referencia utilizados para poner a prueba el producto terminado, en caso de que no se hayan presentado anteriormente en el apartado relativo a la sustancia activa.

3.2.P.7 Sistema de cierre de envases

Se debe proporcionar una descripción de los sistemas de cierre del envase, incluyendo la identificación de los materiales de construcción de cada componente del envase primario y sus especificaciones. Las especificaciones deben incluir la descripción e identificación (y las dimensiones críticas, con planos, si procede). Se deben incluir métodos no farmacopeicos (con validación).

3.2.P.8 Estabilidad

3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones sobre estabilidad

Se deben resumir los tipos de estudios realizados, los protocolos utilizados y sus resultados. El resumen debe incluir, por ejemplo, las conclusiones sobre las condiciones de almacenamiento y la vida útil, y, si corresponde, las condiciones de almacenamiento en uso y la vida útil.

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

- i. Nombre, concentración y forma farmacéutica del producto;

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 28 de 61	

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

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

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

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

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

3.2.P.8.3 Datos de estabilidad

3.2.A Anexos

3.2.A.1 Instalaciones y equipo.

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

3.2.A.3 Excipientes.

3.2.R Información suplementaria

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

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 29 de 61	

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

3.2.R.3 Protocolo resumido de producción y control de lote.

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

En esta sección se deben incluir los extractos pertinentes de las Farmacopeas Oficiales utilizadas como referencia para los ingredientes farmacéuticos activos, los estándares de calidad y/o el producto terminado, en español o inglés, según corresponda.

MÓDULO 4: INFORMES DE ESTUDIOS NO CLÍNICOS

4.1 Índice del módulo

Se debe proporcionar una tabla de contenido que enumere todos los informes de estudios no clínicos y proporcione la ubicación de cada informe de estudio en el Documento técnico común.

4.2 Informe de estudio no clínico

Conforme las directrices científicas de la OPS/OMS, las Guías ICH, las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos- EMA), y de otras agencias reguladoras de alta vigilancia sanitaria y demás directrices que la Autoridad Sanitaria considere pertinente.

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

- Estudios farmacodinámicos
- Estudios farmacocinéticos
- Estudios de toxicidad
- Informe de inmunogenicidad.

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

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

4.2.1 Farmacología

4.2.1.1 Farmacodinámica primaria, las acciones relacionadas con el uso terapéutico propuesto deben estudiarse y describirse de manera adecuada. Siempre que sea posible se deben realizar ensayos reconocidos y validados, tanto in vivo como in vitro. Deben describirse técnicas experimentales novedosas de manera suficientemente

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 30 de 61		

pormenorizada para que puedan reproducirse. Los resultados se deben expresar en términos cuantitativos, utilizando, por ejemplo, curvas dosis- efecto y tiempo-efecto, etc. En la medida de lo posible, se deben establecer comparaciones con los datos correspondientes a una sustancia o sustancias con una acción terapéutica análoga.

4.2.1.2 Farmacodinámica secundaria, el solicitante debe investigar las posibles repercusiones farmacodinámicas no deseadas de la sustancia en las funciones fisiológicas. Tales investigaciones se deben realizar en exposiciones correspondientes a la gama terapéutica prevista y por encima de la misma. Las técnicas experimentales, a no ser que sean las que se utilicen habitualmente, se deben describir de forma tal que permitan su reproducción, debiendo el investigador demostrar su validez. Debe estudiarse todo indicio de modificación de las respuestas derivadas de la administración reiterada de la sustancia.

4.2.1.3 Seguridad farmacológica

4.2.1.4 Interacciones farmacodinámicas de medicamentos

4.2.2 Estudios farmacocinéticos

4.2.2.1. Métodos analíticos e informes de validación (si los informes separados están disponibles)

4.2.2.2. Absorción

4.2.2.3. Distribución

4.2.2.4. Metabolismo

4.2.2.5. Excreción

4.2.2.6. Interacciones farmacocinéticas de medicamentos (no clínica)

4.2.2.7. Otros estudios de farmacocinética

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

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

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

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 31 de 61		

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

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

4.2.3 Estudios de toxicología

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

4.2.3.1 Toxicidad por dosis única

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

4.2.3.2 Toxicidad por dosis repetidas

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

4.2.3.3 Genotoxicidad

4.2.3.3.1 In vitro

4.2.3.3.2 In vivo (incluyendo evaluaciones toxicocinéticas de apoyo).

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

4.2.3.4 Carcinogenicidad (incluyendo evaluaciones toxicocinéticas de apoyo).

4.2.3.4.1 Estudios a largo plazo (en orden por especie, incluidos los estudios de

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 32 de 61		

determinación del rango que no pueden incluirse adecuadamente en la toxicidad de dosis repetidas o la farmacocinética).

4.2.3.4.2 Estudios a corto o mediano plazo (incluidos estudios de determinación de rango que no pueden incluirse adecuadamente en la toxicidad de dosis repetidas o la farmacocinética).

4.2.3.4.3 Otros estudios

4.2.3.5 Toxicidad en la reproducción y el desarrollo

4.2.3.5.1. Fertilidad y desarrollo embrionario temprano

4.2.3.5.2. Desarrollo embriofetal

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

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

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

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

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

También es deseable que una de las especies sea la misma que la de los estudios de toxicidad por administración continuada.

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

4.2.3.6 Tolerancia local

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

Deben realizarse las pruebas sobre tolerancia local con el preparado que se está desarrollando para su uso humano, utilizando el vehículo y/o los excipientes en el

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 33 de 61		

tratamiento del grupo o grupos de control. Si es preciso, se deben incluir controles y sustancias de referencia positivos.

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

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

4.2.3.7 Otros estudios de toxicidad (cuando aplique)

4.2.3.7.1. Antigenicidad

4.2.3.7.2. Inmunotoxicidad

4.2.3.7.3. Estudios mecanicistas (si no se incluyen en otra parte)

4.2.3.7.4. Dependencia

4.2.3.7.5. Metabolitos

4.2.3.7.6. Impurezas

4.2.3.7.7. Otro

4.3 Literatura de referencia

MÓDULO 5: INFORMES DE ESTUDIOS CLÍNICOS

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

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

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

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

Ensayos clínicos:

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 34 de 61	

Los estudios no clínicos y estudios clínicos contemplados en los Módulos 4 y 5 son aplicables para todos los medicamentos en general.

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

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

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

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

- a. El número de los sujetos tratados, distribuidos por sexo;
- b. La selección y la distribución por edad de los grupos de pacientes que son objeto de investigación y las pruebas comparativas;
- c. El número de pacientes que hayan sido retirados prematuramente de los ensayos, así como los motivos para ello;
- d. En caso de que se hayan llevado a cabo ensayos controlados según lo dispuesto anteriormente, si el grupo control:
 - i. No ha sido sometido a tratamiento;
 - ii. Ha recibido un placebo;
 - iii. Ha recibido otro medicamento de efecto conocido; y,
 - iv. Ha recibido un tratamiento no medicamentoso.
- e. La frecuencia de las reacciones adversas observadas;
- f. Todas las precisiones sobre los pacientes que presenten una especial sensibilidad (ancianos, niños, mujeres embarazadas o en período de menstruación) o cuyo estado fisiológico o patológico exija una especial consideración;
- g. Parámetros o criterios para evaluar la eficacia, así como los resultados referentes a estos parámetros;

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 35 de 61	

- h. Una evaluación estadística de los resultados, en la medida en que se requiera por el diseño de los ensayos y las variables implicadas.

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

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

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

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

5.3.1 Informes de estudios biofarmacéuticos

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

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

5.3.2.1. Informes de estudios de unión a proteínas plasmáticas

5.3.2.2. Informes de metabolismo hepático y estudios de interacción farmacológica

5.3.2.3. Informes de estudios que utilizan otros biomateriales humanos

5.3.3 Informes de estudios de farmacocinética humana (PK)

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

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

5.3.3.3. Informes de estudios farmacocinéticos del factor intrínseco

5.3.3.4. Informes de estudio farmacocinético del factor extrínseco

5.3.3.5. Informes de estudio farmacocinético poblacional

Deben incluir los resultados de estudios comparados en personas sanas, pacientes y poblaciones especiales; relacionada con factores intrínsecos (edad, sexo, raza, fallo renal o hepático) y extrínsecos (fumadores, medicamentos concomitantes, dieta); datos de absorción; distribución (unión a proteínas plasmáticas); metabolismo (ruta metabólica

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 36 de 61		

específica, efecto de posible polimorfismo genético y formación de metabolitos activos e inactivos); excreción; interacciones del fármaco con otros productos o sustancias con relevancia clínica.

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

5.3.4 Informes de estudios de farmacodinámica humana (PD)

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

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

- i. Debe demostrarse la acción farmacodinámica correlacionada con la eficacia, incluyendo:
 - La relación dosis-respuesta y su curso temporal,
 - La justificación de la posología y las condiciones de administración,
 - El modo de acción (cuando corresponda).

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

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

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

5.3.5 Informes de estudios sobre eficacia y seguridad

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

En general, los ensayos clínicos se deben efectuar en forma de ensayos clínicos controlados siempre que sea posible, aleatorizados y, según convenga, en comparación con un placebo y un medicamento conocido, cuyo valor terapéutico esté bien establecido; cualquier otro diseño debe justificarse. El tratamiento asignado al grupo control variará según los casos y dependerá también de consideraciones éticas y del ámbito terapéutico. En este sentido, en ocasiones puede resultar más conveniente comparar la eficacia de un nuevo medicamento con el efecto de un medicamento conocido, cuyo valor terapéutico esté bien establecido, y no con el efecto de un placebo.

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 37 de 61		

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

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

5.3.5.2. Informes de estudios clínicos no controlados.

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

5.3.5.4. Otros informes de estudios clínicos.

5.3.6 Informes de experiencia posterior a la comercialización

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

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

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

5.4 Literatura de referencia

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 38 de 61		

4.2.1. REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO.

REQUISITOS QUE NO SE DEBEN ADJUNTAR A LA SOLICITUD PARA MEDICAMENTOS EN GENERAL.

Para obtener el registro sanitario de un medicamento en general no será necesario adjuntar los siguientes requisitos en razón de que los mismos se verifican en línea:

- 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;
- Copia de la constitución de la persona jurídica solicitante del registro, debidamente legalizada;
- Copia del RUC para persona natural o jurídica;
- Cédula de ciudadanía y certificado de inscripción del título del 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;
- Copia 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 para uso y consumo humano de fabricación nacional, emitido por la ARCSA;
- Permiso de funcionamiento vigente.

REQUISITOS QUE SE DEBEN ADJUNTAR A LA SOLICITUD PARA MEDICAMENTOS EN GENERAL.

Se adjuntará a la solicitud de registro sanitario los siguientes documentos originales debidamente escaneados:

- Código del registro del certificado BPM vigente;

En el caso de medicamentos importados se debe presentar el certificado de BPM emitido por la autoridad competente del país de origen del fabricante, en caso de que no se declare en el Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) o Certificado de Libre Venta (CLV), el documento debe ser apostillado si el país forma parte del Convenio de La Haya o consularizado si no es parte de éste tratado.

Nota 7: Los productos que provengan de países cuyas agencias de regulación son consideradas autoridades catalogadas por la OMS y conforme la legislación nacional se categorizan como medicamentos, para la inscripción, reinscripción o modificación del registro sanitario podrán presentar el certificado de buenas prácticas de manufactura, emitido por la autoridad competente en el país de origen del producto o por una autoridad catalogada por la OMS; independientemente de la clasificación del producto en el país de origen.

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 39 de 61		

2. Autorización debidamente legalizada del titular del producto para solicitar el registro sanitario, cuando proceda;
3. Código del registro del certificado de BPM vigente del laboratorio farmacéutico extranjero. El o los códigos de BPM que se obtengan en la herramienta informática de Buenas Prácticas de la ARCSA deben detallarse en la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) en el campo de “Código de referencia”, conforme lo descrito en el “Instructivo Externo: Registro del Certificado de BPM extranjero, y obtención de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos extranjeros por parte de la ARCSA”, código IE-B.3.2.3-LF-02. Los códigos antes mencionados serán verificados internamente por la ARCSA. Si son varios laboratorios fabricantes los que intervienen en el proceso de producción del medicamento en general, tales como: fabricante(s) del (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s), fabricante(s) del producto terminado, fabricante(s) del disolvente (siempre y cuando el medicamento en general de uso humano deba reconstituirse y el disolvente se incluya en la presentación comercial del producto), laboratorio(s) acondicionador(es) del producto terminado; debe indicarse el código de cada uno de ellos.
4. Si son varios laboratorios fabricantes los que intervienen en el proceso de producción del medicamento en general tales como: fabricante(s) del (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s), fabricante(s) del producto terminado, fabricante(s) del disolvente (siempre y cuando el medicamento en general deba reconstituirse y el disolvente se incluya en la presentación comercial del producto) laboratorio(s) acondicionador(es) del producto terminado; debe indicarse el código de cada uno de ellos.
5. Autorización, poder o contrato debidamente legalizado para la elaboración del producto por parte de un laboratorio nacional, cuando el titular es otro laboratorio. (PARA PRODUCTOS NACIONALES);
6. Autorización del titular del producto para el uso de la documentación técnica que sea pertinente, en el caso de comercialización de una misma especialidad farmacéutica, convenida entre dos o más laboratorios co-responsable de la investigación y desarrollo del producto;
7. Interpretación del código de lote; con firma, nombre y cargo del químico farmacéutico o bioquímico farmacéutico responsable; es el documento digital que describe la interpretación del código de lote, con firma, nombre y cargo del Químico Farmacéutico o Bioquímico Farmacéutico responsable;
8. Certificación de que los aditivos y los colorantes (colorindex) utilizados, están autorizados para uso en medicamentos en la lista oficial de la Food and Drug

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 40 de 61	

Administration, F.D.A.; precisando el código del aditivo o colorante y la fecha de emisión de dicho documento;

9. Estudio de estabilidad del producto terminado, en original, con firma, nombre y cargo del Químico Farmacéutico o Bioquímico Farmacéutico responsable del laboratorio que realizó el estudio, se considerará lo siguiente:

- a. Se aceptan estudios a largo plazo, de mínimo tres lotes diferentes (lotes primarios), realizados en las condiciones experimentales de humedad y temperatura correspondiente a la zona climática IV (Guía ICH) o Farmacopea de los Estados Unidos de Norte América (USP), según el caso, con duración igual al período de vida útil propuesto;
- b. Se aceptan estudios acelerados, de mínimo tres lotes diferentes (lotes primarios), realizados a 40 grados Centígrados (más menos) 2 grados Centígrados y 75% (más menos) 5% de humedad relativa, con una duración de seis meses acompañado de un estudio, de mínimo tres lotes diferentes, en las condiciones de humedad y temperatura correspondiente a la zona climática IV, con duración de 12 meses o mínimo 6 meses (siempre y cuando se conozca que el principio activo es estable y no se observa un cambio significativo durante los estudios de estabilidad en condiciones aceleradas) al momento del ingreso del producto al trámite de registro; conforme las directrices establecidas en el anexo 2 del Informe 43 de la Serie de Informes Técnicos Nro. 953 de la Organización Mundial de la Salud, para otorgar una vida útil provisional de hasta 24 meses. El solicitante del registro sanitario deberá presentar una carta de compromiso en la cual se indique que presentará los estudios de estabilidad completos una vez culminado su periodo de vida útil propuesto, con firma del solicitante y del químico farmacéutico o bioquímico farmacéutico responsable; y,
- c. Cualquier variante al estudio de estabilidad acelerada señalada en el numeral 2, deberá ser sustentada por un método reconocido internacionalmente como válido, basado en la ecuación Arrhenius.

Los estudios de estabilidad deben presentarse con sus respectivos documentos de respaldo, en los cuales se deberá indicar como mínimo la siguiente información de los lotes estudiados (mínimo tres lotes):

- Nombre del producto;
- Concentración y forma farmacéutica;
- Fórmula de composición cuali-cuantitativa del producto terminado
- Número de lote, tamaño de lote;
- Fecha de elaboración del producto;
- Tipo de estudio realizado (estudio de estabilidad a largo plazo o en condiciones aceleradas). En caso de utilizar un diseño de estudio matricial o bracketing, en los cuales la frecuencia de muestreo es reducida o ciertas combinaciones de factores no son analizadas por completo se debe presentar la justificación científica respectiva;

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 41 de 61	

- Fecha de inicio y finalización del estudio;
- Duración del ensayo;
- Condiciones de conservación del producto terminado (temperatura en °C, porcentaje de humedad relativa);
- Parámetros analizados según forma farmacéutica y naturaleza del ingrediente activo (deben ser los mismos que constan en el certificado de análisis) o la respectiva justificación técnica basado en normas internacionales como ICH, en caso de no analizar en el estudio de estabilidad algún parámetro de las especificaciones o viceversa;
- Especificaciones del producto terminado, incluyendo la descripción del material de envase primario;
- Resultados analíticos y métodos aplicados, con sus respectivas curvas de respaldo de los cromatogramas en los parámetros de identificación, valoración y disolución (según la forma farmacéutica) para el caso que amerita (método HPLC, Infrarrojo, Cromatografía de Gas), conjuntamente con el sumario de las corridas;
- Cuantificación de los productos de degradación (si aplica),
- Discusión y evaluación estadística de los resultados obtenidos si fuera necesario;
- Conclusión: Periodo de vida útil propuesto correspondiente a la zona climática IV.

Nota 8: Cuando se trate de polvos para reconstituir deben presentarse estudios de estabilidad de la solución reconstituida y la descripción de la misma. Para el caso del solvente y/o diluyente se deberá presentar los estudios de estabilidad por separado. El periodo de vida útil del medicamento estará dado por el menor tiempo de vida útil entre el solvente y/o diluyente y del polvo a reconstituir.

10. Especificaciones de calidad del producto terminado, conforme a las farmacopeas oficiales. Las especificaciones no conformes a la referencia farmacopéica deberán justificarse. Si se trata de un producto que no está incluido en una farmacopea, presentará especificaciones propias, conforme a lo requerido en las farmacopeas en los capítulos generales para la forma farmacéutica a inscribir.
11. En caso de un producto proveniente de un fabricante alterno, deberá presentarse; justificación de la equivalencia farmacéutica mediante presentación de perfiles de disolución comparativa entre el producto elaborado por el fabricante alterno y por el fabricante principal y su correspondiente evaluación estadística mediante factor de similitud F2 o método equivalente y estudios de estabilidad de largo plazo en la zona IV, de conformidad con las Guías ICH;
12. Descripción de la naturaleza del envase primario y/o secundario y especificaciones físico/químicas de los mismos;

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 42 de 61		

13. Documentación técnica-analítica y galénica en español, con opción a que adicionalmente esté en inglés, conteniendo lo siguiente:
- Fórmula cuali-cuantitativa, con principios activos y excipientes relacionada a 100 g o 100 ml, o por unidad de forma farmacéutica, expresada en unidades del Sistema Internacional (SI), o convencionales de actividad, cuando no existan las anteriores.
 - Certificado de análisis con especificaciones de calidad que debe incluir características físicas (las mismas que deben contener una descripción detallada del color, aspectos y otras características particulares), fisicoquímicas, microbiológicas y límites de pureza de las materias primas tanto como la del producto terminado, con firma, nombre y cargo del químico farmacéutico o bioquímico farmacéutico responsable.
14. Metodología analítica utilizada para la identificación, cuantificación y evaluación de las características físicas, fisicoquímicas y microbiológicas, del medicamento, la misma que deberá estar conforme a las farmacopeas oficiales vigentes. En caso de no estar descrita en una de las Farmacopeas oficiales o si ha sido modificada, deberá ser validada y se adjuntará el protocolo y resultados de dicha validación.
15. Procedimientos de análisis para la identificación, cuantificación y evaluación de las características físicas, fisicoquímicas, químicas, biológicas, microbiológicas, farmacológicas, de la forma farmacéutica como respaldo del producto terminado, que incluyan además lo siguiente según el caso:
- Estudios de equivalencia IN VITRO: ensayo de disolución;
 - Estudios de equivalencia IN VIVO sólo exigibles a los productos de riesgo sanitario alto, considerando las bioexenciones y el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica:
 - Bioequivalencia (estudios farmacocinéticas);
 - Estudios farmacodinámicos; y,
 - Estudios clínicos comparativos.

Los estudios de Bioequivalencia y Biodisponibilidad deben presentarse de acuerdo a lo establecido en la Resolución ARCSA-DE-015-2018-JCGO y en el instructivo "Requisitos y procedimiento para la presentación de estudios de BE/BD".

16. Descripción de procedimientos de control de calidad interno durante el proceso de manufactura.
17. Presentación de formato de etiquetas de los envases primario y secundario, etiquetas originales del producto del país de origen del cual se lo importa y el proyecto de las etiquetas que se comercializarán en el país, las mismas que deben estar redactadas en idioma castellano y en caracteres claramente legibles e indelebles.

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 43 de 61	

ENVASE SECUNDARIO:

- a. Nombre del medicamento;
- b. Denominación Común Internacional (DCI) cuando corresponda o nombre del principio activo cuando no exista DCI;
- c. Vía de administración;
- d. Forma farmacéutica del producto;
- e. Contenido neto del envase expresado en unidades del Sistema Internacional, o convencionales de actividad cuando no existen las anteriores y número de unidades de la forma farmacéutica;
- f. Fórmula cuali-cuantitativa. Debe declarar la concentración porcentual del o los principios activos por unidad posológica si es el caso, enunciado con el nombre genérico (indicar la fórmula cuali-cuantitativa, con principios activos y excipientes relacionada a 100 g o 100 ml, o por unidad de forma farmacéutica).- Cuando el producto lo requiera la concentración de los principios activos se declarará en unidades biológicas con su equivalencia en unidades de peso, si es posible.- En el caso de antibióticos la equivalencia en relación a su base. No deben usarse fórmulas químicas condensadas o abreviadas en la etiqueta de los medicamentos;
- g. Número de lote;
- h. Uso pediátrico si el producto lo requiere;
- i. Temperatura y condiciones de conservación;
- j. Nombre del laboratorio fabricante, ciudad y país del mismo, si opera bajo licencia, control u otras formas que determinen las responsabilidades de fabricación, control y comercialización del producto. En caso de productos envasados por una firma distinta al fabricante, debe declararse el nombre de cada uno, indicando su condición de participación;
- k. Fecha de elaboración y expiración;
- l. Frase: "Registro Sanitario N°" o "Reg. San. N°";
- m. Modalidad de venta, especificación de: venta libre, bajo receta médica, bajo receta controlada, de circulación restringida;
- n. Para los medicamentos de venta libre, se declarará, además:
 - Indicaciones y modo de empleo.
 - Posología;
 - Precauciones de uso;
 - Advertencia: "Si los síntomas persisten, consulte a su médico";
 - Contraindicaciones;
 - Advertencia general: "Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y vigilancia médica".
- o. Advertencias adicionales de acuerdo al principio(s) activo(s) del producto.
- p. En caso de que el producto haya resultado teratogénico, para alguna de las especies animales contempladas en los estudios preclínicos toxicológicos, la advertencia: "Contraindicado en el embarazo o cuando se sospeche su existencia".

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 44 de 61	

- q. En caso de muestras médicas, las etiquetas internas y externas deben incluir además la leyenda "Muestra Médica, prohibida su venta".
- r. Cuando se trate de un medicamento genérico, es obligatorio que en su etiqueta externa figure en caracteres legibles e indelebles las palabras "MEDICAMENTO GENERICO", con letras mayúsculas, en color rojo, código Pantone Red 032 y con un tamaño superior en un 20%, en relación al nombre del producto.
- s. En el caso de medicamentos que hayan demostrado Bioequivalencia y Biodisponibilidad, deberán imprimir en su etiqueta externa la leyenda: "BIOEQUIVALENTE" (en mayúsculas o minúsculas).

Nota 9: Si el producto no posee envase secundario, la leyenda de BIOEQUIVALENTE se deberá incluir en la etiqueta del envase primario, con las mismas condiciones indicadas en el presente literal.

ENVASE PRIMARIO (ETIQUETA):

- a. Nombre del medicamento;
- b. Denominación Común Internacional cuando corresponda o nombre del principio activo cuando no exista DCI;
- c. Forma farmacéutica (cuando se trate de forma farmacéutica de liberación no convencional, deberá ser mencionada);
- d. Concentración del principio activo por dosis o por volumen;
- e. Contenido/volumen (por presentación); f. Volumen/dosis a administrar, si aplica; g. Vía de administración;
- f. Temperatura y condiciones de conservación;
- g. Fecha de expiración (obligatoria), fecha de elaboración (opcional);
- h. Nombre (o logotipo) del titular del registro o el fabricante;
- i. Número o código de lote;
- j. Número de registro sanitario;
- k. En caso de que el producto haya resultado teratogénico, para alguna de las especies animales contempladas en los estudios preclínicos toxicológicos, la advertencia: "Contraindicado en el embarazo o cuando se sospeche su existencia".

Si el envase primario por su tamaño no permitiera incluir en la etiqueta todos los datos exigidos en el artículo anterior, consignará lo siguiente:

- a. Nombre del producto;
- b. Nombre o logotipo del laboratorio responsable;
- c. Número o código de lote;
- d. Concentración del o de los principios activos;
- e. Fecha de expiración;
- f. Número de registro sanitario;
- g. En el caso de inyectables además las iniciales de la vía de administración y el contenido del envase;

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 45 de 61	

h. Para óvulos y comprimidos vaginales además la vía de administración.

Una vez aprobado el registro sanitario, en el término máximo de noventa días presentará las etiquetas definitivas con la impresión del número del registro sanitario, requisito indispensable para la comercialización del medicamento. Las etiquetas definitivas se utilizarán con fines de control posterior.

PROSPECTO O INSERTO:

Deberá incluirse en todo envase externo un prospecto o inserto el que deberá estar acorde con las normas farmacológicas e informes científicos internacionales vigentes.

El texto del mismo debe ser presentado para su aprobación como parte de la documentación farmacológica para registro sanitario, y deberá incluir lo siguiente:

- a. Nombre del medicamento, concentración, forma farmacéutica y advertencias necesarias para que consulte al médico cualquier inquietud adicional;
- b. Denominación Común Internacional (DCI) cuando corresponda o nombre del principio activo cuando no exista DCI;
- c. Vía de administración;
- d. Advertencias de uso durante el embarazo y lactancia;
- e. Principios activos expresados cuali-cuantitativamente y lista de excipientes expresados cualitativamente;
- f. Forma farmacéutica y presentaciones comerciales del medicamento (contenido neto);
- g. Nombre y dirección del fabricante y/o distribuidor;
- h. Grupo farmacoterapéutico o tipo de actividad en términos fácilmente comprensibles para el paciente;
- i. Indicaciones terapéuticas;
- j. Información necesaria antes de tomar el producto;
- k. Contraindicaciones;
- l. Reacciones adversas;
- m. Precauciones de uso;
- n. Otras advertencias;
- o. Interacciones;
- p. Instrucciones de uso, haciendo énfasis en la dosificación, método (vía de administración) y frecuencia de la administración y necesidad de completar el tratamiento;
- q. Acción a tomar en caso de sobre dosificación;
- r. Limitaciones de uso y tiempo en el caso de medicamentos de venta libre;
- s. Efectos indeseables que pueden ocurrir bajo condiciones de uso normal y en caso necesario, que acciones tomar;
- t. Conservación del producto / Condiciones de almacenamiento y la frase "Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños" o sinónimas;
- u. Indicar claramente la fecha de caducidad del envase y advertir que no debe usarse el producto después de dicha fecha.

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 46 de 61	

- v. Para medicamentos que requieren reconstitución, se debe indicar: instrucciones de preparación, tiempo de vida útil una vez reconstituido y condiciones de conservación posteriores a la reconstitución.

Cuando el producto no cuente con envase secundario, toda la información del prospecto debe constar en la etiqueta del envase primario. Si dispone de envase secundario, debe incluirse el prospecto impreso y, opcionalmente, el enlace al prospecto digital autorizado por ARCSA.

18. Descripción del proceso de fabricación del medicamento, debe declarar los pasos del proceso detalladamente incluyendo:
- Remitir un flujograma del proceso, que incluya las etapas de formulación, llenado, liofilización (si procede), etiquetado y estuchado, indicando los puntos en los que ocurre el ingreso de material y señalando los pasos intermedios, puntos críticos y los controles del proceso; y,
 - En el caso de que en la fabricación del producto esté involucrada más de un fabricante, el diagrama de flujo debe incluir el (los) paso(s) en que participa cada uno.
19. Documentación farmacológica y clínica vigente, en español, pudiendo adjuntar además en inglés, que demuestre: la validez de las indicaciones terapéuticas propuestas por el fabricante para el producto en trámite;
20. Datos para la emisión de la factura, debe incluir nombre, RUC, dirección y teléfono de la persona natural o jurídica a nombre de quien se emitirá la factura.

REQUISITOS PARA MEDICAMENTOS IMPORTADOS

Además de los requisitos anteriormente mencionados se deberá adjuntar el Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) objeto de comercio internacional según modelo de la OMS o el Certificado de Libre Venta (CLV) emitido por la autoridad sanitaria competente del país de origen del producto, el documento debe ser apostillado si el país forma parte del Convenio de La Haya o consularizado si no es parte de éste tratado. Debe declarar la fórmula de composición cuali-cuantitativa completa, que garantice lo siguiente:

- Que es elaborado por un laboratorio legalmente establecido en el país de fabricación;
- Que el laboratorio fabricante cumple con Buenas Prácticas de Manufactura y está sujeto a supervisiones periódicas por parte de la autoridad de salud;
- Que el producto cumple con los requisitos técnicos y legales exigidos para el registro sanitario;
- Que se vende libremente en el país de origen o en el país de manufactura cuando sean diferentes y que no se trata de un producto fabricado exclusivamente para exportación; a excepción de los siguientes casos:

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 47 de 61		

- i. El producto se ha desarrollado exclusivamente para el tratamiento de enfermedades no endémicas en el país exportador;
- ii. El producto se ha vuelto a formular con miras a mejorar su estabilidad en las condiciones climáticas que corresponde a Ecuador;
- iii. El producto se ha vuelto a formular para excluir excipientes no aprobados para su uso en productos farmacéuticos en el Ecuador;
- iv. El producto se ha vuelto a formular para encontrar un límite máximo de dosificación, diferente del ingrediente activo;
- v. El producto por razones comerciales no se vende en el país de origen, pero no tiene ninguna objeción sanitaria según declaratoria de la autoridad sanitaria correspondiente; y,
- vi. Cuando el producto mediante contrato se fabrica para una empresa farmacéutica establecida legalmente en el Ecuador, en este caso el certificado de producto farmacéutico debe garantizar que el mismo no tiene ninguna objeción sanitaria para su comercialización en el país de origen.

La existencia de una o más de estas excepciones, debe declararse expresamente en el Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) emitido por la autoridad sanitaria competente o por medio de una declaración juramentada y legalizada, por parte del titular del producto.

En el caso de productos importados se considerará válido el certificado de producto farmacéutico o el certificado de libre venta que se presente como requisito para el registro sanitario, el que tendrá para Ecuador una vigencia de veinte y cuatro 24 meses contados a partir de su fecha de emisión, sin perjuicio de un periodo menor establecido por la autoridad sanitaria del país de origen del producto que emita dicho certificado.

Se podrá incluir en el mismo registro sanitario además del fabricante principal un fabricante alternativo, el cual deberá cumplir con los mismos requisitos establecidos en la Resolución ARCSA-DE-2024-058-DASP para el fabricante principal.

Para el caso de medicamentos importados a través de las zonas francas o centros de distribución, se requiere adjuntar un certificado debidamente legalizado en el que se declare que ésta mantiene un convenio de almacenamiento y distribución con el titular del producto; siendo además del certificado de buenas prácticas de almacenamiento vigente y el permiso de funcionamiento de dicho establecimiento, emitido por la autoridad sanitaria competente.

REQUISITOS PARA MEDICAMENTOS DE INSCRIPCIÓN POR HOMOLOGACIÓN

Para obtener el registro sanitario de medicamentos en general de uso humano por Homologación, el solicitante debe ingresar una solicitud individual por cada forma farmacéutica del producto, por cada dosis y por cada concentración del o los principios activos.

Cuando se trate de requerimientos por parte de la Autoridad Sanitaria Nacional, los medicamentos deben estar registrados por las Autoridades Sanitarias de los países indicados como homologables y comercializarse en dichos países, sin perjuicio del país donde se fabrique

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 48 de 61	

el medicamento. Para estos casos se requiere que la Autoridad Sanitaria Nacional realice el acto motivante a través de una petición formal por parte de la máxima autoridad del Ministerio de Salud Pública o su delegado (delegación formal por escrito), adjuntando el informe justificativo de la necesidad de priorizar el proceso de homologación del registro sanitario del o los medicamentos.

Para la solicitud de Homologación del Registro Sanitario se deben adjuntar los siguientes documentos:

- a. Permiso de funcionamiento vigente, otorgado por la autoridad sanitaria competente, con actividad relacionada a medicamentos en general de uso humano;
- b. Título profesional del Químico Farmacéutico o Bioquímico Farmacéutico responsable, registrado en la SENESCYT y habilitado para el ejercicio profesional por el Ministerio de Salud Pública, junto con la cédula de identidad o ciudadanía;
- c. Certificado de Registro Sanitario vigente, legalizado y apostillado/consularizado, emitido por alguno de los países cuyas agencias reguladoras de medicamentos son considerados como autoridad catalogada por la OMS, de acuerdo a la presente normativa;
- d. Certificado vigente, legalizado y apostillado/consularizado, de Producto Farmacéutico Objeto de Comercio Internacional", según el modelo de la O.M.S. o el "Certificado de Libre Venta" vigente, emitido por la autoridad sanitaria competente del país de origen del producto o del país de manufactura cuando sean diferentes, que declare: nombre del producto, concentración y forma farmacéutica del medicamento, fórmula cualitativa y cuantitativa completa, nombre, ciudad y país del fabricante;
- e. Proyecto de las etiquetas externas e internas con las que se comercializará en el país, de conformidad con lo establecido en los Art.47 al 52 de la norma correspondiente a medicamentos en general de uso humano, además de las etiquetas originales del producto, del país del cual proviene el registro sanitario homologado;
- f. Prospecto dirigido al usuario, redactado en idioma castellano, con caracteres claramente legibles e indelebles, conforme a los requisitos establecidos en el Art. 50 y el Art.51 norma correspondiente a medicamentos en general de uso humano;
- g. Especificaciones de calidad del producto terminado, conforme a las farmacopeas oficiales. Las especificaciones no conformes a la referencia farmacopéica deberán justificarse. Si se trata de un producto que no está incluido en una farmacopea, presentará especificaciones propias, conforme a lo requerido en las farmacopeas en los capítulos generales para la forma farmacéutica a inscribir;
- h. Especificaciones del material de empaque primario y secundario, con firma del técnico responsable;
- i. Interpretación del código de lote, con firma del técnico responsable;
- j. Metodología analítica utilizada para la identificación, cuantificación y evaluación de las características físicas, fisicoquímicas y microbiológicas, del medicamento, la misma que deberá estar conforme a las farmacopeas oficiales vigentes establecidas en la presente normativa. En caso de no estar descrita en una de las Farmacopeas oficiales o si ha sido

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 49 de 61	

modificada, deberá ser validada y se adjuntará el protocolo y resultados de dicha validación.

- k. Carta legalizada de declaración de uniformidad del producto emitida por fabricante y/o titular del producto, en la que se declare que todos los aspectos de calidad y seguridad del medicamento en general de uso humano, son esencialmente los mismos a los aprobados por una autoridad catalogada por la OMS o por el PQP de la OMS.
- l. Cualquier diferencia debe ser justificada en la carta de declaración de uniformidad del producto y adicionar en el dossier la información que soporte dicha diferencia. Diferencias tales como: presentaciones comerciales o nombres comerciales distintos entre el país homologable y aquellas que comercializará en el Ecuador, entre otras diferencias; y,
- m. Para los medicamentos que contengan principios activos que requieren la presentación de estudios de bioequivalencia de acuerdo al listado actualizado definido por la ARCSA, deberán justificar documentadamente que el medicamento ha demostrado bioequivalencia en el país de emisión del registro sanitario homologado, o presentar los respectivos estudios. Dichos estudios deben ser realizados bajo los criterios establecidos por la normativa elaborada para el propósito. Los medicamentos cuyos principios activos no se encuentren en dicho listado, podrán justificar o presentar los estudios de bioequivalencia, de manera voluntaria

REQUISITOS PARA MEDICAMENTOS NUEVOS

En caso de medicamentos nuevos, además de requerimientos establecidos anteriormente deberán cumplir los siguientes:

1. Cuando el producto ha sido investigado y elaborado por la casa matriz de un laboratorio, se adjuntará una carta de responsabilidad emitida por la casa matriz del laboratorio que investigó y elaboró la molécula que contendrá:
 - a. Certificación de que el plan de investigación llevado a cabo está de acuerdo a los cánones internacionales establecidos para este tipo de investigación;
 - b. Certificación que el producto ha concluido totalmente su fase de experimentación según el plan referido en el numeral anterior y los resultados sobre seguridad eficacia respaldan el uso indicado;
 - c. Obligatoriedad de enviar semestralmente, o antes si el caso lo amerita, a través del representante en el Ecuador, los resultados de los programas de farmacovigilancia de la casa matriz, que se realicen en los tres próximos años a partir de la concesión del registro sanitario del producto, lo cual permitirá rectificar o ratificar sus indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos y obtener información relevante sobre la seguridad y eficacia terapéutica del producto. Cuando se detecte alguna respuesta negativa que exceda los límites de seguridad establecidos, la información deberá reportarse de inmediato a las autoridades de salud correspondientes.

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 50 de 61	

2. Cuando el producto ha sido investigado por una subsidiaria establecida en un país diferente a la casa matriz, se presentará una carta de responsabilidad de la casa matriz, la cual contendrá:
- Certificación de que la subsidiaria funciona bajo supervisión técnico científica de la casa matriz;
 - Certificación de que el plan de investigación llevado a cabo por la subsidiaria respecto al producto está de acuerdo a los cánones de la casa matriz, y a los internacionales establecidos para este tipo de investigaciones;
 - Certificación de que el producto ha concluido totalmente sus fases de experimentación según el plan referido en el numeral anterior y los resultados sobre seguridad y eficacia respaldan el uso terapéutico indicado;
 - Presentar el plan de gestión de riesgos conforme a la periodicidad establecida en la normativa legal vigente, lo cual permitirá rectificar o ratificar sus indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos y obtener información relevante sobre la seguridad y eficacia terapéutica del producto. Cuando se detecte alguna respuesta negativa que exceda los límites de seguridad establecidos, la información deberá reportarse de inmediato a las autoridades de salud correspondientes.
 - Cuando se trate de un producto con más de cinco años comprobados de comercialización en el exterior, con referencia técnico-científica completa, la cual esté publicada en bibliografía internacional acreditada, pero sea medicamento nuevo en el país presentará una carta de responsabilidad de la casa matriz que contendrá:
 - Presentar el plan de gestión de riesgos, como se señala en el numeral 2.d; y,
 - Certificación de que la subsidiaria peticionaria del registro funciona bajo supervisión técnico científica de la casa matriz.
 - Cuando se trate de un producto desarrollado por una firma extranjera, no comercializado por ella sino por concesión de derechos o licencia de fabricación a otro laboratorio, deberá presentar una carta de responsabilidad de la casa matriz que contendrá:
 - Certificado del laboratorio investigador del nuevo principio activo de que éste ha cumplido con todas las fases de experimentación de acuerdo a los cánones del laboratorio, los del país sede y los internacionales establecidos para este tipo de investigaciones y que sus resultados sobre seguridad y eficacia respaldan el uso terapéutico propuesto;
 - Presentar el plan de gestión de riesgos, como se señala en el numeral 2.d de este artículo.
 - Productos fabricados en el Ecuador y desarrollados por una firma extranjera, comercializados por ella y con licencia de fabricación al laboratorio nacional, debe presentar carta de responsabilidad de la casa matriz que contendrá:

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 51 de 61	

- i. La certificación de que el plan de investigación llevado a cabo está de acuerdo a los cánones internacionales establecidos para este tipo de investigación.
- ii. Certificación que el producto ha concluido totalmente su fase de experimentación según el plan referido en el numeral anterior y los resultados sobre seguridad y eficacia respaldan el uso indicado.
- iii. Presentar el plan de gestión de riesgos, como se señala en el numeral 2.4 de este artículo.
- h. Producto desarrollado por una multinacional y presentado al trámite por su subsidiaria establecida en Ecuador, debe presentar una carta de responsabilidad de la casa matriz que contendrá lo señalado en el numeral anterior.
- i. Cuando se trate de medicamentos nuevos introducidos por otros laboratorios diferentes al laboratorio que desarrolló el innovador se deberá adjuntar:
 - i. Carta de responsabilidad otorgada por el titular del producto, en la que se garantice que la seguridad y eficacia del medicamento para el uso indicado está respaldada por estudios clínicos, publicados en los últimos cinco años en revistas de solvencia científica;
 - ii. Documento debidamente legalizado en el que la autoridad de salud del país de origen del producto certifica que el principio activo en la forma farmacéutica declarada está registrado, y que cuando se registró por primera vez en ese país el titular de ese producto presentó los ensayos preclínicos y clínicos que garantizan la seguridad y eficacia de dicho producto; y,
 - iii. Presentar el plan de gestión de riesgo a ejecutarse en el Ecuador, conforme a la periodicidad establecida en la normativa legal vigente, lo cual permitirá rectificar o ratificar sus indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos y obtener información relevante sobre la seguridad y eficacia terapéutica del producto

Cuando se detecte alguna respuesta negativa que exceda los límites de seguridad establecidos, la información deberá reportarse de inmediato junto al respectivo plan de gestión de riesgos, a la Autoridad Sanitaria competente.

Cualquiera sea la procedencia del producto considerado como medicamento nuevo se adjuntará, además:

1. Los estudios de índole farmacológica y toxicológica que comprueben los efectos del medicamento sobre los diversos órganos y sistemas del organismo, sus modalidades, destino y excreción, la posible actividad biológica del o de los metabolitos formados, los efectos tóxicos (agudos, subagudos y crónicos) producidos por el medicamento, así como cualquier otra propiedad farmacológica de interés;
2. Estudios de índole clínica, con controles y pruebas en doble ciego y otros requisitos de fase III. Si el medicamento es de procedencia extranjera, una parte de los trabajos deben haber

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 52 de 61	

sido realizados en el país de origen o en otros países que dispongan de centros de investigación científicamente reconocidos;

3. Los estudios, especialmente los de índole farmacológica y clínica, deben haber sido publicados en revistas científicas de prestigio internacional, en los últimos cinco años. Los estudios deben presentarse en idioma castellano, con opción a que se pueda presentar el trabajo en inglés y el resumen del mismo en castellano; excepto cuando la información adjunta sea muy compleja en la cual se requerirá que todo el trabajo este traducido al castellano. En general, los trabajos deben permitir la formación de un juicio objetivo sobre la utilidad terapéutica del medicamento nuevo, así como sobre sus reacciones secundarias, grado de toxicidad, contraindicaciones, precauciones e interacciones medicamentosas;
4. Los estudios que se remitan en apoyo de un medicamento nuevo, deben incluir datos sobre el pasaje de éste a través de la placenta y sus efectos sobre el embrión y feto, la eliminación del medicamento por la leche, su efecto sobre la secreción láctea y sobre el lactante;
5. Estudios sobre los efectos teratogénicos del medicamento nuevo que cumplan con los siguientes requisitos mínimos:
 - a. Las pruebas deben haberse realizado por lo menos en tres (3) especies de mamíferos, una de las cuales no debe ser roedora ni lagomorfa (liebres y conejos);
 - b. Las pruebas deben haberse realizado durante todo el periodo de la gestación, en generaciones sucesivas de animales y con dosis escalonadas, la menor de las cuales deberá ser aproximadamente equivalente a la dosis humana;
 - c. Deberán indicar el número de animales empleados en cada grupo, y éste deberá ser suficientemente grande para permitir la valoración estadística correspondiente;
 - d. Estudios de medicina basados en evidencia efectuados y publicados en los últimos cinco años en revistas con reconocimiento científico internacional;
 - e. Si se considerase necesario se pedirán otros trabajos relacionados con los efectos ocasionados por el medicamento;

4.2.2. REQUISITOS PARA LA REINSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO

REINSCRIPCIÓN AUTOMÁTICA

Se aplicará para el caso de productos que durante su período de vigencia no hubieren sufrido cambios o modificaciones en su uso previsto, así como en su calidad, seguridad y eficacia; y que no hubieren sido objeto de suspensión por parte de la Autoridad Sanitaria; teniendo en cuenta que se aplicará para aquellas solicitudes que se realicen con al menos 90 (noventa) días previos a la expiración del Registro Sanitario.

En la solicitud se dejará expresa constancia, de que el producto no se encuentra incurso en ninguna de las dos situaciones antes señaladas:

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 53 de 61		

- i. El titular del Registro Sanitario deberá presentar con un mínimo de noventa (90) días de anticipación a la fecha de vencimiento del Registro Sanitario, la solicitud de Reinscripción a través de la VUE, conforme al instructivo elaborado para el efecto. (Ver. IE-D.1.1-VUE-01-Inscripción, Reinscripción y Modificación del Registro Sanitario a través de la VUE –Anexo 2) o documento que lo sustituya.

4.2.3. REQUISITOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO

4.2.3.1. CASOS QUE REQUIEREN UN NUEVO REGISTRO SANITARIO

Se requerirá de un nuevo registro sanitario, debiendo cumplirse con el procedimiento señalado en este reglamento, cuando se presenten las siguientes variaciones respecto al medicamento:

- a. Cambio de concentración del o los principios activos;
- b. Cambio de composición química del o los principios activos;
- c. Cambio de forma farmacéutica;
- d. Cambio de fabricante de nacional a extranjero o viceversa
- e. Cuando un medicamento inscrito con nombre comercial (Marca), desea pasar a ser considerado como medicamento genérico o viceversa; y,
- f. Cuando un medicamento inscrito como homologación, desea pasar a ser un medicamento en general de origen extranjero o viceversa.

4.2.3.2. CASOS QUE NO REQUIEREN UN NUEVO REGISTRO SANITARIO

No se requiere nuevo registro sanitario en los siguientes casos:

- a. Inclusión de un acondicionador nacional por un fabricante extranjero o viceversa:
 - i. Documento de justificación por motivo del cambio.
 - ii. Que el acondicionador a registrar ante la ARCSA conste expresamente en el Certificado de Producto Farmacéutico (CPP).
 - iii. Código BPM o régimen superior.
 - iv. Proceso y diagrama de manufactura actualizado.
 - v. Contrato entre el titular del producto y el laboratorio acondicionador.
 - vi. Etiquetas actualizadas con el nombre del acondicionador.
 - vii. Procedimiento Operativo Estándar (sus siglas en inglés SOP) del laboratorio acondicionador.
- b. Cambio de la naturaleza del material de envase siempre y cuando los fabricantes presenten:
 - i. Documento de justificación por motivo del cambio.
 - ii. Especificaciones técnicas del material del nuevo envase.
 - iii. Certificado de análisis y estudio de estabilidad en el nuevo envase, que evidencien que dicho envase no altera en absoluto la estabilidad del producto y que la fórmula cuali-cuantitativa del producto no ha sido modificada en relación con la que fue presentada y aprobada en el trámite de registro sanitario.
 - iv. Certificado de BPM vigente (en el caso de extranjeros legalizado) o código de referencia asignado por el sistema de BPM.

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 54 de 61		

Nota 10: Se entiende como naturaleza del material de envase a los componentes y color de envase

- c. Modificación o inclusión de una nueva indicación terapéutica, siempre y cuando la indicación terapéutica se encuentra dentro del mismo grupo ATC, cuyos requisitos serán los siguientes:
- Documento de justificación por motivo del cambio.
 - Informe Técnico por parte del Director Médico del Laboratorio justificando la modificación o Inclusión de la Indicación terapéutica.
 - Información farmacológica.
 - Estudios clínicos.
 - Incluir en el detalle de MODIFICACIÓN, la actualización de etiquetas (cuando aplique) y prospecto, por actualización de la información farmacológica.
 - Certificado de BPM vigente (en el caso de extranjeros legalizado) o código de referencia asignado por el sistema de BPM.
- d. Modificaciones del nombre del producto/razón social, domicilio, reemplazo o cambio del fabricante, solicitante/titular del registro sanitario, titular del producto, acondicionador y/o distribuidor.
- Cambio de nombre del producto (no procede si es genérico), cuyos requisitos serán los siguientes:**
 - Documento de justificación por motivo del cambio.
 - Autorización del titular del producto para cambio de nombre, si aplica.
 - Adjuntar etiquetas externas e internas, prospecto (adjuntar respectivamente cuadro comparativo en la cual se especifique sólo el cambio solicitado, no se aceptan cambios adicionales).
 - Para el caso de homologación, adjuntar Registro Sanitario con el cual se homologó que indique el nuevo nombre.
 - Certificado de BPM vigente (en el caso de extranjeros legalizado) o código de referencia asignado por el sistema de BPM.
 - En la base de datos no debe constar otro medicamento con el mismo nombre.
 - Cambio de solicitante**
 - Documento de justificación por motivo del cambio.
 - Carta o poder del titular del producto al nuevo solicitante y revocando el poder al anterior solicitante, documento debe de estar notariado (nacional) o apostillado/consularizado si es extranjero.
 - Adjuntar etiquetas Internas y Externas actualizadas, prospecto, cuando aplique. (Adjuntar respectivamente cuadro comparativo en la cual se especifique sólo el cambio solicitado, no se aceptan cambios adicionales).

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 55 de 61	

- Certificado de BPM vigente (en el caso de extranjeros legalizado) o código de referencia asignado por el sistema de BPM.

iii. Cambio de razón social del solicitante

- Documento de justificación por motivo del cambio.
- Actualización del poder del titular del producto con nueva razón social.
- Adjuntar etiquetas Internas y Externas actualizadas, prospecto cuando aplique. (Adjuntar respectivamente cuadro comparativo en la cual se especifique sólo el cambio solicitado, no se aceptan cambios adicionales).
- Escritura Pública por cambio de razón social con reconocimiento de firmas.
- Certificado de BPM vigente (en el caso de extranjeros legalizado) o código de referencia asignado por el sistema de BPM.

iv. Para cambio de fabricante, ciudad o país del mismo, presentar:

- Documento de justificación por motivo del cambio.
- Certificado de BPM vigente (en el caso de extranjeros legalizado) o código de referencia asignado por el sistema de BPM.
- CPP o CLV, vigente y legalizado en el caso de extranjeros (consularizado o apostillado).
- Interpretación de código de lote.
- Certificados de análisis del producto terminado.
- Estudios de estabilidad (con los respaldos respectivos). El solicitante del registro sanitario deberá presentar una carta de compromiso en la cual se indique que presentará los estudios de estabilidad completos una vez culminado su periodo de vida útil propuesto.
- Perfil de disolución si es sólido oral (tabletas, capsulas). Factor de Similitud F2 o Método Equivalente. El perfil de disolución debe estar en un formato apropiado que contenga tabulación, gráficos y descripción narrativa del estudio con sus respectivas conclusiones.
- Especificaciones del producto terminado.
- Descripción de la naturaleza del material de envase primario y secundario y especificaciones físico químicas del mismo.
- Metodología analítica (en el caso de no ser oficial deberá ser validada).
- Fórmula cuali-cuantitativa.
- Certificados de análisis y especificaciones de calidad de las materias primas.
- Proceso de Manufactura.
- Adjuntar etiquetas externas e internas, prospectos (adjuntar respectivamente cuadro comparativo en la cual se especifique sólo el cambio solicitado, no se aceptan cambios adicionales).

Nota 11: Todos los documentos requeridos para esta modificación deberán corresponder al nuevo fabricante.

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 56 de 61		

v. Cambio de Fabricante, en caso absorción o fusión (misma dirección/diferente número identificación)

- Documento de justificación por motivo del cambio.
- Certificado de BPM vigente (en el caso de extranjeros legalizado) o código de referencia asignado por el sistema de BPM.
- CPP o CLV, vigente y legalizado en el caso de extranjeros (consularizado o apostillado).
- Escritura pública o documento emitido por la cámara de comercio, o el Registro mercantil o su equivalente, en el que se indique el cambio del nombre del laboratorio fabricante.
- Los documentos nacionales deben estar legalizados (apostillados o consularizados si son extranjeros).
- Adjuntar etiquetas externas e internas, prospecto (Adjuntar respectivamente cuadro comparativo en la cual se especifique sólo el cambio solicitado, no se aceptan cambios adicionales).

vi. Cambio de razón social del fabricante (Mismo número de identificación y dirección: RUC).

Nacional:

- Documento de justificación por motivo del cambio;
- Escritura pública o documento emitido por la cámara de comercio, o el Registro mercantil, en el que se indique el cambio. Dichos documentos deben estar legalizados o notariados;
- Contrato de fabricación con la nueva razón social (si aplica);
- Adjuntar etiquetas externas e internas, prospecto (cuadro comparativo en la cual se especifique sólo el cambio solicitado, no se aceptan cambios adicionales).

Extranjero

- Documento de justificación por motivo del cambio.
- Escritura pública o documento emitido por la cámara de comercio, o el Registro mercantil o su equivalente, en el que se indique el cambio de la razón social del laboratorio fabricante, (apostillado o consularizado).
- Adjuntar documentos en que se evidencien el RUC, número de identificación, o su equivalente en el país del Fabricante. Se debe de adjuntar el anterior y el actual. (Los documentos deben estar legalizados).
- CPP o CLV vigente y legalizado (apostillado o consularizado).
- Certificado de BPM vigente (apostillado o consularizado) o código de referencia asignado por el sistema de BPM.

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 57 de 61	

- Adjuntar etiquetas externas e internas, prospecto (cuadro comparativo en la cual se especifique sólo el cambio solicitado, no se aceptan cambios adicionales).

vii. Cambio denominación de dirección del fabricante, en la misma ciudad. (cambio de nomenclatura de dirección municipales/gubernamentales, no implica cambio de sitio.

Nacional:

- Documento de justificación por motivo del cambio.
- Permiso de Funcionamiento en la que conste la nueva dirección.
- Certificado de BPM en el que conste la nueva dirección.
- Adjuntar etiquetas externas e internas, prospecto (adjuntar respectivamente cuadro comparativo en la cual se especifique sólo el cambio solicitado, no se aceptan cambios adicionales).

Extranjero

- Documento de justificación por motivo del cambio.
 - Escritura pública o documento emitido por la cámara de comercio, o el Registro mercantil o su equivalente, en el que se indique el cambio (apostillado o consularizado).
 - CPP o CLV vigente y legalizado (apostillado o consularizado).
 - Certificado de BPM vigente (apostillado o consularizado) o código de referencia asignado por el sistema de BPM, en el que conste la nueva dirección del fabricante.
 - Adjuntar etiquetas externas e internas, prospecto, cuando aplique (adjuntar respectivamente cuadro comparativo en la cual se especifique sólo el cambio solicitado, no se aceptan cambios adicionales).

viii. Cambio de fabricante (Reemplazo del fabricante principal por el fabricante alterno).

- Documento de justificación por motivo del cambio.
- Certificado de BPM vigente o código de referencia asignado por el sistema de BPM (en el caso de extranjeros legalizado).
- CPP o CLV vigente y legalizado, en el caso de extranjeros.
- Adjuntar etiquetas externas e internas, prospecto (adjuntar respectivamente cuadro comparativo en la cual se especifique sólo el cambio solicitado, no se aceptan cambios adicionales).

ix. Cambio de Titular del Producto

- Documento de justificación por motivo del cambio.
- Escritura pública de Cesión de derechos de Titularidad de los productos (de anterior

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
Página 58 de 61		

- titular al nuevo titular de Producto) notariado. Si es extranjero apostillado, o contrato de compra- venta de los productos en el que conste la cesión de la titularidad de los productos, debidamente legalizado.
 - Adjuntar CPP o CLV vigente y legalizado.
 - Poder del nuevo titular del producto para registrar el medicamento por el solicitante actual, cuando éste sea diferente al solicitante, notariado, o apostillado si es extranjero.
 - Certificado de BPM vigente o código de referencia asignado por el sistema de BPM (en el caso de extranjeros legalizado).
- x. Cambio de razón social del Titular del producto (Mismo número de identificación y dirección Ej.: RUC**
- Nacional:**
- Documento de justificación por motivo del cambio.
 - Escritura pública o documento emitido por la cámara de comercio, o el Registro mercantil o su equivalente, en el que se indique el cambio de la razón social del titular, (apostillado o consularizado).
- Extranjero:**
- Documento de justificación por motivo del cambio.
 - Actualización del poder del titular del producto con nueva razón social al solicitante del registro sanitario legalizado y/o apostillado.
 - Documento en el que se indique el cambio emitido por la cámara de comercio o su equivalente otorgado por la autoridad competente legalizado.
 - Certificado de BPM vigente (apostillado consularizado) o código de referencia asignado por el sistema de BPM.
- xi. Inclusión o cambio de Distribuidor**
- Documento de justificación del cambio o de la Inclusión.
 - Prospecto.
 - Etiqueta externa.
- xii. Cambio o Inclusión de Laboratorio Acondicionador (empaquete primario)**
- Documento de justificación por motivo del cambio.
 - BPM del Laboratorio Acondicionador, vigente (en el caso de extranjeros legalizado) o código de referencia asignado por el sistema de BPM.
 - Adjuntar CPP o CLV, en el que conste el cambio o inclusión del acondicionador (en el caso de extranjeros).
 - Contrato de Acondicionamiento (Nacional).
 - Etiqueta externa.
 - Estudios de Estabilidad (con los respaldos respectivos).

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 59 de 61	

xiii. Cambio de Razón Social del Laboratorio Acondicionador (empaquete primario)

- Documento de justificación por motivo del cambio.
- BPM del Laboratorio Acondicionador, vigente. (en el caso de extranjeros legalizado) o código de referencia asignado por el sistema de BPM.
- Carta o poder del titular del producto indicando el cambio de razón social del laboratorio acondicionador legalizado.
- Etiquetas externas.
- Escritura pública o documento emitido por la cámara de comercio, o el Registro mercantil o su equivalente, en el que se indique el cambio de la razón social, legalizado (en caso de extranjero apostillado o consularizado).
- CPP o CLV, en el que conste el cambio de la razón social del acondicionador vigente y legalizado (en el caso de extranjeros).

xiv. Cambio o Inclusión de Laboratorio Acondicionador (empaquete secundario)

- Documento de justificación por motivo del cambio.
- Contrato de Acondicionamiento (Nacional).
- BPM del Laboratorio Acondicionador, vigente. (en el caso de extranjeros legalizado) o código de referencia asignado por el sistema de BPM.
- Etiqueta externa.
- CPP o CLV, en el que conste el cambio o inclusión del acondicionador/empacador, vigente y legalizado (en el caso de extranjeros).

xv. Cambio de Razón Social del Laboratorio Acondicionador (empaquete secundario)

- Documento de justificación por motivo del cambio.
- BPM del Laboratorio Acondicionador, vigente. (en el caso de extranjeros legalizado) o código de referencia asignado por el sistema de BPM.
- Carta o poder del titular del producto indicando el cambio de razón social del laboratorio acondicionador legalizado.
- Escritura pública o documento emitido por la cámara de comercio, o el Registro mercantil o su equivalente, en el que se indique el cambio de la razón social, legalizado (en caso de extranjero apostillado o consularizado).
- Etiquetas externas.

xvi. Cambio, aumento o disminución de las formas de presentación, presentar lo siguiente:

- Documento de justificación por motivo del cambio.
- Etiquetas internas y externas de la nueva presentación (Las artes deben ser las mismas para presentación comercial y muestra médica. Para el caso de las inscripciones por homologación, el Reg. San. que incluya el cambio o aumento de las presentaciones comerciales).
- Prospecto con presentaciones comerciales actualizadas.

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 60 de 61	

- Certificado de BPM vigente o código de referencia asignado por el sistema de BPM (en el caso de extranjeros legalizado).

xvii. Para cambio de tamaño y/o color de las cápsulas, presentar lo siguiente:

Para cambio de tamaño

- Documento justificando el cambio o cuadro comparativo del cambio en la especificación vigente y anterior.
- Especificaciones de la capsula.
- Estudios de Estabilidad. El solicitante del registro sanitario deberá presentar una carta de compromiso en la cual se indique que presentará los estudios de estabilidad completos una vez culminado su periodo de vida útil propuesto.
- Certificado de Análisis de Producto Terminado.
- Especificaciones de producto terminado.

Para cambio de color

- Documento justificando el cambio o cuadro comparativo del cambio en la especificación vigente y anterior.
- Estudios de estabilidad. El solicitante del registro sanitario deberá presentar una carta de compromiso en la cual se indique que presentará los estudios de estabilidad completos una vez culminado su periodo de vida útil propuesto.
- Especificaciones de la capsula.
- Certificado de Análisis de Producto Terminado.
- Especificaciones de producto terminado.

xviii. Para cambio, aumento o disminución de los excipientes que no afecten las especificaciones de estabilidad o biodisponibilidad del producto, se debe de adjuntar lo siguiente:

- Documento justificando el aumento o disminución de las concentraciones de los excipientes.
- Estudios de Estabilidad. El solicitante del registro sanitario deberá presentar una carta de compromiso en la cual se indique que presentará los estudios de estabilidad completos una vez culminado su periodo de vida útil propuesto.
- Formula cuali-cuantitativa.
- Si es extranjero CPP o CLV legalizado con la nueva fórmula.
- Certificado de Análisis de Producto Terminado.
- Anexar el proceso de manufactura.
- Especificaciones de producto terminado.

xix. Variaciones en el período de vida útil del producto, adjuntar lo siguiente:

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

INSTRUCTIVO EXTERNO REQUISITOS PARA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN, HOMOLOGACIÓN, MODIFICACIÓN Y CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS EN GENERAL DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.1-MG-01
	VERSIÓN	4.0
	Página 61 de 61	

- Documento justificando la variación del periodo de vida útil.
- Estudios de estabilidad (en caso de aumento de vida útil).

xx. Para la inclusión, eliminación o cambio de fabricante alternativo, adjuntar lo siguiente:

Inclusión del fabricante alternativo:

- Documento notificando el cambio o inclusión.
- Certificado de BPM vigente (en el caso de extranjeros legalizado).
- CPP o CLV, vigente y legalizado en el caso de extranjeros.
- Perfil de disolución si es sólido oral (tabletas, capsulas). Factor de Similitud F2 o Método Equivalente. El perfil de disolución debe estar en un formato apropiado que contenga tabulación, gráficos y descripción narrativa del estudio con sus respectivas conclusiones.
- Estudios de estabilidad (con los respaldos respectivos). El solicitante del registro sanitario deberá presentar una carta de compromiso en la cual se indique que presentará los estudios de estabilidad completos una vez culminado su periodo de vida útil propuesto.
- Descripción de la naturaleza del material de envase primario y secundario y especificaciones físico químicas del mismo.
- Metodología analítica (en el caso de no ser oficial deberá ser validada), este punto aplica, pero las especificaciones del Producto Terminado deben ser las mismas tanto el Fabricante Alternativo como el Fabricante Principal.
- Fórmula cuali – cuantitativa.
- Interpretación de código de lote.
- Proceso de Manufactura.
- Especificaciones del producto terminado.
- Certificados de análisis del producto terminado.
- Certificados de análisis y especificaciones de calidad de las materias primas.
- Etiquetas internas y externas con datos del fabricante alternativo.
- Prospecto con datos del fabricante alternativo.
- Mediante oficio ingresado por el sistema QUIPUX, al inicio de cada año calendario, su decisión de utilizar o no el fabricante alternativo autorizado en el registro

xxi. Para eliminación del fabricante alternativo, adjuntar lo siguiente:

- Carta notificando la eliminación del fabricante alternativo

xxii. Otras modificaciones no contempladas en el presente instructivo que se analizarán caso a caso.