

RESOLUCIÓN ARCSA-DE-2024-XXXX-DASP

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

CONSIDERANDO:

- Que,** la Constitución de la República del Ecuador, en el artículo 32, manda: *“La Salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, (...) y otros que sustentan el buen vivir”;*
- Que,** la Constitución de la República del Ecuador en su artículo 361, prevé: *“El Estado ejercerá la rectoría del sistema a través de la autoridad sanitaria nacional, será responsable de formular la política nacional de salud, y normará, regulará y controlará todas las actividades relacionadas con la salud, así como el funcionamiento de las entidades del sector”;*
- Que,** la Constitución de la República del Ecuador, en su artículo 363, determina: *“El Estado será responsable de: (...) 7. Garantizar la disponibilidad y acceso a medicamentos de calidad, seguros y eficaces, regular su comercialización y promover la producción nacional y la utilización de medicamentos genéricos que respondan a las necesidades epidemiológicas de la población. En el acceso a medicamentos, los intereses de la salud pública prevalecerán sobre los económicos y comerciales (...)”;*
- Que,** la Constitución de la República del Ecuador, en su artículo 424, dispone: *“(...) La Constitución es la norma suprema y prevalece sobre cualquier otra del ordenamiento jurídico. Las normas y los actos del poder público deberán mantener conformidad con las disposiciones constitucionales; en caso contrario carecerán de eficacia jurídica (...)”;*
- Que,** la Constitución de la República del Ecuador, en su artículo 425, determina que el orden jerárquico de aplicación de las normas será el siguiente: *“(...) La Constitución; los tratados y convenios internacionales; las leyes orgánicas; las leyes ordinarias; las normas regionales y las ordenanzas distritales; los decretos y reglamentos; las ordenanzas; los acuerdos y las resoluciones; y los demás actos y decisiones de los poderes públicos (...)”;*
- Que,** mediante el Suplemento del Registro Oficial No. 853 de fecha 2 de enero de 1996 se publicó el Protocolo de Adhesión de la República del Ecuador al Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial del Comercio (OMC);
- Que,** el Acuerdo de Obstáculos Técnicos al Comercio (AOTC) de la Organización Mundial del Comercio (OMC), establece en su artículo 2 las disposiciones sobre la elaboración, adopción y aplicación de Reglamentos Técnicos por instituciones del gobierno central y su notificación a los demás Miembros;

- Que,** el Acuerdo de Obstáculos Técnicos al Comercio (AOTC) de la Organización Mundial del Comercio (OMC), establece en su Anexo 3 el Código de Buena Conducta para la elaboración, adopción y aplicación de normas;
- Que,** la Decisión 827 de la Comunidad Andina de Naciones (CAN), a través de la cual se emiten los Lineamientos para la elaboración, adopción y aplicación de reglamentos técnicos y procedimientos de evaluación de la conformidad en los Países Miembros de la Comunidad Andina y a nivel comunitario, dispone en el numeral 12 del artículo 10: *“Entrada en vigencia: El plazo entre la publicación del reglamento técnico y su entrada en vigencia no será inferior a seis (6) meses, salvo cuando no sea factible cumplir los objetivos legítimos perseguidos. Esta disposición se debe indicar en el instrumento legal con el que se apruebe el reglamento técnico, de acuerdo con la normativa interna de cada País Miembro”;*
- Que,** el Código Orgánico Administrativo (COA), en su artículo 181, dispone: *“(…) El órgano competente, cuando la ley lo permita, de oficio o a petición de la persona interesada, podrá ordenar medidas provisionales de protección, antes de la iniciación del procedimiento administrativo, siempre y cuando concurren las siguientes condiciones:*
- 1. Que se trate de una medida urgente.*
 - 2. Que sea necesaria y proporcionada.*
 - 3. Que la motivación no se fundamente en meras afirmaciones.*
- Las medidas provisionales serán confirmadas, modificadas o levantadas en la decisión de iniciación del procedimiento, término que no podrá ser mayor a diez días desde su adopción. (…);*
- Que,** el Código Orgánico de Planificación y Finanzas Públicas, establece en la Disposición General Cuarta lo siguiente *“CUARTA.- Establecimiento de tasas.- Las entidades y organismos del sector público, que forman parte del Presupuesto General del Estado, podrán establecer tasas por la prestación de servicios cuantificables e inmediatos, tales como pontazgo, peaje, control, inspecciones, autorizaciones, permisos, licencias u otros, a fin de recuperar, entre otros, los costos en los que incurrieren por el servicio prestado, con base en la reglamentación de este Código (…);*
- Que,** la Ley Orgánica de Salud, en su artículo 6, dispone: *“(…) Es responsabilidad del Ministerio de Salud Pública, numeral 18.- Regular y realizar el control sanitario de la producción, importación, distribución, almacenamiento, transporte, comercialización, dispensación y expendio de (….) medicamentos y otros productos para uso y consumo humano (…);*
- Que,** la Ley Orgánica de Salud, en su artículo 129, dispone: *“El cumplimiento de las normas de vigilancia y control sanitario es obligatorio para todas las instituciones, organismo y establecimientos públicos y privados que realicen actividades de producción, importación, exportación, almacenamiento, transporte, distribución, comercialización y expendio de productos de uso y consumo humano”;*

- Que,** la Ley Orgánica de Salud en su artículo 132, establece: *“Las actividades de vigilancia y control sanitario incluyen las de control de calidad, inocuidad y seguridad de los productos procesados de uso y consumo humano, así como la verificación del cumplimiento de los requisitos técnicos y sanitarios en los establecimientos dedicados a la producción, almacenamiento, distribución, comercialización, importación y exportación de los productos señalados”;*
- Que,** la Ley Orgánica de Salud en su artículo 137, dispone: *“(…) Están sujetos a la obtención de registro sanitario los medicamentos en general en la forma prevista en esta Ley, productos biológicos, productos naturales procesados de uso medicinal, productos dentales, dispositivos médicos y reactivos bioquímicos de diagnóstico, fabricados en el territorio nacional o en el exterior, para su importación, comercialización, dispensación y expendio. Las donaciones de productos señalados en los incisos anteriores, se someterán a los requisitos establecidos en el reglamento que para el efecto dicte la autoridad competente”;*
- Que,** la Ley Orgánica de Salud en su artículo 138, determina: *“La Autoridad Sanitaria Nacional, a través de su entidad competente otorgará, suspenderá, cancelará o reinscribirá, la notificación sanitaria o el registro sanitario correspondiente, previo el cumplimiento de los trámites requisitos y plazos señalados en esta Ley y sus reglamentos, de acuerdo a las directrices y normas emitidas por la entidad competente de la autoridad sanitaria nacional, la cual fijará el pago de un importe para la inscripción y reinscripción de dicha notificación o registro sanitario (…)”;*
- Que,** la Ley Orgánica de Salud en su artículo 139, establece: *“Las notificaciones y registros sanitarios tendrán una vigencia mínima de cinco años, contados a partir de la fecha de su concesión, de acuerdo a lo previsto en la norma que dicte la autoridad sanitaria nacional. Todo cambio de la condición del producto que fue aprobado en la notificación o registro sanitario debe ser reportado obligatoriamente a la entidad competente de la autoridad sanitaria nacional. Para el trámite de notificación o registro sanitario no se considerará como requisito la patente de los productos. El registro sanitario de medicamentos no da derecho de exclusividad en el uso de la fórmula. Cuando se solicite una modificación de las notificaciones y registros sanitarios, la entidad competente no exigirá requisitos innecesarios. Únicamente se requerirán los directamente relacionados con el objeto de la modificación y aquellos indispensables y proporcionales para salvaguardar la salud pública”;*
- Que,** la Ley Orgánica de Salud en su artículo 141, determina: *“La notificación o registro sanitario correspondientes y el certificado de buenas prácticas o el rigurosamente superior, serán suspendidos o cancelados por la autoridad sanitaria nacional a través de la entidad competente, en cualquier tiempo si se comprobare que el producto o su fabricante no cumplen con los requisitos y condiciones establecidos en esta Ley y sus reglamentos, o cuando el producto pudiese provocar perjuicio a la salud, y se aplicarán las demás sanciones señaladas en esta Ley. Cuando se trate de certificados de buenas prácticas o*

rigurosamente superiores, además, se dispondrá la inmovilización de los bienes y productos.

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

Que, la Ley Orgánica de Salud, en el artículo 142, establece: *“La entidad competente de la autoridad sanitaria nacional realizará periódicamente inspecciones a los establecimientos y controles posregistro de todos los productos sujetos a notificación o registro sanitario, a fin de verificar que se mantengan las condiciones que permitieron su otorgamiento, mediante toma de muestras para análisis de control de calidad e inocuidad, sea en los lugares de fabricación, almacenamiento, transporte, distribución o expendio.*

Si se detectare que algún establecimiento usa un número de notificación o registro no asignado para el producto, o distinto al que corresponda, la entidad competente de la autoridad sanitaria nacional suspenderá la comercialización de los productos, sin perjuicio de las sanciones de ley”;

Que, la Ley Orgánica de Salud, en el artículo 144, establece: *“La autoridad sanitaria nacional, a través de la entidad competente podrá autorizar la importación de medicamentos, productos biológicos, dispositivos médicos, reactivos bioquímicos y de diagnóstico que no hayan obtenido el correspondiente registro sanitario, en casos de emergencia sanitaria, para personas que requieren tratamientos especializados no disponibles en el país, para personas que sufran enfermedades catastróficas, raras o huérfanas, para fines de investigación clínica humana, para el abastecimiento del sector público a través de organismos internacionales, tratándose de donaciones aceptadas por la autoridad sanitaria nacional, o para otros casos definidos por la autoridad sanitaria nacional, y en otros casos previstos en esta Ley, previo el cumplimiento de los requisitos establecidos para el efecto. Los medicamentos, productos biológicos, dispositivos médicos, reactivos bioquímicos y de diagnóstico cuya importación se permita, serán los específicos para cada situación”;*

Que, la Ley Orgánica de Salud, en el artículo 258, determina: *“Para el cumplimiento de las disposiciones establecidas en la presente Ley, las autoridades de salud tendrán libre acceso a los lugares en los cuales deban cumplir sus funciones de inspección y control, pudiendo al efecto requerir la intervención de la fuerza pública, en caso de ser necesario”;*

Que, Ley Orgánica de Donación y Trasplante de Órganos, Tejidos y Células, en su artículo 16, dispone: *“(…) Todas las instituciones, entidades y/o profesionales, que formen parte del Sistema Nacional Integrado de Donación y Trasplantes, deberán contar con la acreditación respectiva emitida por la Autoridad Sanitaria Nacional (…)”;*

Que, Ley Orgánica de Donación y Trasplante de Órganos, Tejidos y Células, en su artículo 53, establece: *“(…) La Autoridad Sanitaria Nacional controlará y regulará el uso, investigación y aplicación de células madre adultas, provenientes de*

sangre, cordón umbilical del recién nacido, médula ósea, o cualquier otro componente anatómico adulto de donde se obtenga. Se excluye la aplicación de células madres embrionarias y fetales.

Toda nueva terapia con células madres adultas, no embrionarias ni fetales, que se quiera aplicar en el país, deberá contar con la aprobación de la Autoridad Sanitaria Nacional y ser aceptada por los organismos mundiales de salud de los que el Estado ecuatoriano sea parte (...);

- Que,** mediante Decreto Ejecutivo Nro. 1205, se expide el “Reglamento General a la Ley Orgánica de Donación y Trasplantes de Órganos, Tejidos y Células”, el cual establece en el artículo 3: “*Atribuciones y Facultades.- El INDOT, cumplirá con las siguientes atribuciones y facultades: (...) 16. Autorizar y monitorear los procesos de investigación clínica referente a donación y trasplante de órganos, tejidos y células, incluida la terapia celular e ingeniería tisular (...);*”;
- Que,** mediante Decreto Ejecutivo Nro. 307, publicado en el Suplemento del Registro Oficial No. 589 de 28 de junio de 2024, y su reforma, se declara a la mejora regulatoria como Política Nacional, con el fin de asegurar una adecuada gestión regulatoria gubernamental, mejorar la calidad de vida de la población, fomentar la competitividad y el emprendimiento, propender a la eficiencia en la economía y garantizar la transparencia y seguridad jurídica en el país, y en el artículo 4, dispone: “*Todas las entidades de la Función Ejecutiva, deberán participar en el proceso de mejora regulatoria y están obligadas a implementar procesos y herramientas de mejora regulatoria de conformidad a las directrices que emitirá el Ministerio de Producción, Comercio Exterior, Inversiones y Pesca. En el ejercicio de sus funciones deberán ejercer las siguientes atribuciones: (...) b) Elaborar y presentar los análisis de impacto regulatorio, cuando sea requerido por el ente encargado de la mejora regulatoria; (...) d) Aplicar análisis de impacto regulatorio ex post, para la evaluación de regulaciones vigentes, cuando así lo defina la entidad responsable de la política de mejora regulatoria (...);*”;
- Que,** mediante Decreto Ejecutivo No. 1290, publicado en el Suplemento del Registro Oficial No. 788 de 13 de septiembre de 2012, y sus reformas, se escinde el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical “Dr. Leopoldo Izquieta Pérez” y se crea el Instituto Nacional de Salud Pública e Investigaciones INSPI y la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez; estableciendo la competencia, atribuciones y responsabilidades de la ARCSA;
- Que,** mediante Decreto Ejecutivo Nro. 544 de fecha 14 de enero de 2015, publicado en el Registro Oficial Nro. 428 de fecha 30 de enero de 2015, se reformó el Decreto Ejecutivo Nro. 1290 de creación de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria, publicado en el Suplemento del Registro Oficial No. 788 de fecha 13 de septiembre de 2012; en el cual se establece en el artículo 10 como una de las atribuciones y responsabilidades de la ARCSA, expedir la normativa técnica, estándares y protocolos para el control y vigilancia sanitaria de los productos y establecimientos descritos en el artículo 9 del referido Decreto;

- Que,** mediante Acuerdo Ministerial No. 00385-2019, publicado en Edición Especial del Registro Oficial No. 1011 del 12 de julio del 2019, se emite el "*Reglamento para la obtención del registro sanitario, control y vigilancia de medicamentos biológicos para uso y consumo humano*";
- Que,** mediante Acuerdo Ministerial No. 00226-2023, publicado en Registro Oficial 451 del 5 de diciembre de 2023, se emite la reforma al Acuerdo Ministerial No. 00385-2019;
- Que,** mediante Acuerdo Ministerial 112, publicado en el Registro Oficial No. 298 de 19 de marzo de 2008, y sus reformas, se expide el "*Reglamento para el cobro de importes por los procedimientos previstos en el Art. 138 de la Ley Orgánica de Salud que se ejecutaren en el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical "Leopoldo Izquieta Pérez"*";
- Que,** mediante Resolución ARCSA-DE-020-2016-YMIH, publicada en Registro Oficial 856 de 06 de octubre de 2016, se expide la "*Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para el Funcionamiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFV)*";
- Que,** mediante Resolución ARCSA-DE-017-2019-JRC, publicado en el Registro Oficial 96 de 9 de diciembre de 2019, se expide el "*Reglamento de crédito y cobranza extrajudicial o requerimiento de pago voluntario de los importes por procedimientos de análisis de control de calidad posregistro*";
- Que,** mediante Resolución ARCSA-DE-001-2019-JCGO, publicada en Registro Oficial 468 de 15 de abril de 2019, y su reforma, se expiden las "*Directrices para realizar notificaciones al Registro Sanitario de Medicamentos en General y Productos Biológicos*";
- Que,** mediante Resolución ARCSA-DE-016-2020-LDCL, publicada en Edición Especial del Registro Oficial 770 de 13 de julio de 2020, y sus reformas, se expide la "*Normativa Técnica Sustitutiva para autorizar la importación por excepción e importación por donación de medicamentos, productos biológicos, dispositivos médicos y reactivos bioquímicos y de diagnóstico*";
- Que,** mediante Informe Técnico Nro. ARCSA-INF-DTLR-ACBG-2024-016, de fecha 12 de abril de 2024, e Informe Técnico Nro. ARCSA-INF-CGTC-2024-049, de fecha 02 de julio de 2024, la Dirección Técnica de Laboratorio de Referencia y Coordinación General Técnica de Certificaciones, respectivamente, justifican la necesidad de elaborar la Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva al Acuerdo Ministerial 385 aplicable a los Productos Biológicos;
- Que,** mediante Informe Técnico Nro. ARCSA-INF-DTNS-2024-044, de fecha 28 de agosto de 2024, la Dirección Técnica de Elaboración, Evaluación y Mejora Continua de Normativa, Protocolos y Procedimientos identifica como mejor opción para hacer frente a la problemática del difícil acceso a tratamientos especializados por falta de medicamentos de terapia avanzada que cuenten con registro sanitario o de productos biológicos de uso humano provenientes de

países de alta vigilancia sanitaria, a la emisión de una nueva regulación, la Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para la obtención del registro sanitario, control y vigilancia de productos biológicos de uso humano, la cual derogaría el Acuerdo Ministerial 385;

Que, mediante Informe Jurídico Nro. ARCSA-INF-DAJ-2024-092, de fecha 05 de septiembre de 2024, la Dirección de Asesoría Jurídica, indica: "(...) *al no existir limitaciones legales sobre los aspectos incluidos en el proyecto, y al tratarse de aspectos fundamentales para la aplicación de la normativa técnica, y al no ser estos contrarios al ordenamiento jurídico, se valida el consecuente proyecto de resolución: "Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para la obtención del registro sanitario, control y vigilancia de productos biológicos de uso humano", que derogará al Acuerdo Ministerial 00385, el mismo que versa sobre el "Reglamento para la obtención del registro sanitario, control y vigilancia de medicamentos biológicos para uso y consumo humano", publicado en Edición Especial del Registro Oficial No. 1011, del 12 de julio de 2029*";

Que, mediante Acta de Sesión Extraordinaria N° 001-2023 de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, celebrada el 04 de diciembre de 2023, presidida por el presidente de Directorio, el Dr. Franklin Edmundo Encalada Calero, en su calidad de Ministro de Salud Pública; en uso de sus facultades y atribuciones que le confiere la Ley, que en su parte pertinente reza textualmente: "(...) *El Presidente de Directorio indica que de manera unánime se designa al Dr. Daniel Antonio Sánchez Procel como Director Ejecutivo de Agencia Nacional de Regulación Control y Vigilancia Sanitaria (...)*", acto instrumentado mediante la Acción de Personal No. DTM-0760, que rige desde el 06 de diciembre de 2023;

En ejercicio de las atribuciones contempladas en el artículo 10 del Decreto Ejecutivo Nro. 1290 publicado en el Suplemento del Registro Oficial Nro. 788 de 13 de septiembre de 2012, reformado mediante Decreto Ejecutivo Nro. 544 de 14 de enero de 2015 publicado en el Registro Oficial 428 de 30 del mismo mes y año, la Dirección Ejecutiva del ARCSA;

RESUELVE:

EXPEDIR LA NORMATIVA TÉCNICA SANITARIA SUSTITUTIVA PARA LA OBTENCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO, CONTROL Y VIGILANCIA DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO

CAPÍTULO I OBJETO Y ÁMBITO DE APLICACIÓN

Art. 1.-Objeto.- La presente normativa técnica sanitaria tiene por objeto establecer los requisitos legales y técnicos que garanticen la calidad, seguridad y eficacia, bajo los cuales se otorgará el certificado de registro sanitario a los productos biológicos de uso humano; así como, los criterios para el control y vigilancia de los mismos.

Se exceptúan del objeto de la presente normativa los siguientes productos:

- a. Productos alergénicos preparados sobre la base de una prescripción individualizada, por un personal médico capacitado y autorizado para ello;
- b. Productos de terapia avanzada de fabricación no industrial, preparados ocasionalmente en una institución hospitalaria y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico capacitado, con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida destinado a un solo paciente; y,
- c. Productos en investigación, los cuales se regularán en conformidad con lo dispuesto en el Acuerdo Ministerial 0075-2017, a través del cual se expide la "Reglamento para la aprobación, desarrollo, vigilancia y control de los ensayos clínicos" o documento que lo sustituya.

Art. 2.-Ámbito de aplicación.- La presente normativa técnica sanitaria es de aplicación y cumplimiento obligatorio para todas las personas naturales o jurídicas, nacionales o extranjeras, de derecho público o privado, que soliciten la inscripción, reinscripción o modificación del registro sanitario de productos biológicos de uso humano en el país.

CAPÍTULO II DE LAS DEFINICIONES Y ABREVIATURAS

Art. 3.-Para la aplicación de la presente normativa técnica sanitaria se establecen las siguientes definiciones y acrónimos:

Actividad biológica.- Es la facultad o capacidad de una entidad molecular específica para lograr un efecto biológico definido en un objetivo. Se determina mediante un ensayo biológico y se mide en términos de potencia o concentración de la entidad molecular necesaria para producir el efecto. Se utiliza para múltiples propósitos en la evaluación de la calidad del producto y constituye un requisito para la caracterización y el análisis por lotes. Lo ideal es que el análisis biológico refleje el mecanismo de acción de la entidad molecular específica y sirva por lo tanto de vínculo con la actividad clínica. Un análisis biológico constituye una medida de la calidad de la "función" del producto y se puede usar para determinar si una variante del producto tiene el nivel apropiado de actividad (es decir, una sustancia relacionada con el producto) o si es inactivo (y por consiguiente se define como impureza). El análisis biológico también complementa los análisis fisicoquímicos al confirmar la correcta estructura de alto orden de la molécula. Por tanto, el uso de uno o más análisis biológicos relevantes de precisión y exactitud apropiadas constituye un procedimiento importante para confirmar la ausencia de una diferencia funcional significativa entre el producto biosimilar y el producto biotecnológico de referencia.

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

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 agencias de los países que han sido designados como Autoridades Reguladoras Estrictas por la OMS y las Autoridades Catalogadas por la OMS.

Agente adventicio.- Microorganismo contaminante del cultivo celular o de las materias primas o de partida, incluyendo bacterias, hongos, mollicutes (micoplasmas o espiroplasmas), micobacterias, rickettsias, protozoos, parásitos, agentes causantes de Encefalopatía Espongiforme Transmisible y virus que se hayan introducido involuntariamente en el proceso de fabricación de un producto biológico. La fuente del contaminante puede ser el legado de la línea celular, las materias primas utilizadas en el medio de cultivo para propagar las células (en bancos, en producción o en su legado), el medio ambiente, el personal, el equipo o cualquier otro lugar.

Alérgeno.- Producto biológico, destinado a identificar o provocar una modificación específica y adquirida de la respuesta inmunológica a un agente alergizante, y que son administrados para el diagnóstico, prevención o tratamiento de alergias. Los mismos comprenden los extractos alérgenicos para el diagnóstico in vivo mediante pruebas cutáneas, alérgenos para pruebas de parche y aquellos extractos dirigidos a la inmunoterapia (vacunas).

Anticuerpo.- Proteína perteneciente a la fracción de las gammaglobulinas: inmunoglobulina (Ig) formada o secretada por los linfocitos B y las células plasmáticas en respuesta a un estímulo antigénico, que según la teoría de selección clonal es muy específica contra éstos. Los anticuerpos se pueden dividir en dos tipos principales, anticuerpos monoclonales y policlonales, según las diferencias clave en sus métodos de fabricación.

Anticuerpos monoclonales.- Son preparados de una inmunoglobulina o un fragmento de inmunoglobulina, con especificidad definida, producidos por un único clon de células. Pueden conjugarse con otras sustancias, incluso para el marcado radiactivo. Pueden obtenerse a partir de linfocitos B inmortalizados que se clonan y expanden como líneas celulares continuas o a partir de líneas celulares de ADNr.

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

Apostilla.- Procedimiento legal que se aplica para certificar la personalidad jurídica de los firmantes garantizando la autenticidad de un documento, el documento apostillado surtirá efecto en los países miembros del Convenio de la Haya.

ARCSA o Agencia.- Se refiere a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez.

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

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.

Autorización o poder del titular del producto.- Documento legalizado en el cual el titular del producto autoriza al solicitante a obtener el registro sanitario en el Ecuador y se expresa de forma clara las facultades que le otorga.

Banco celular de trabajo.- Cantidad bien caracterizada de células de origen animal o de otro tipo, derivadas de un banco celular maestro a un nivel específico de duplicación de la población o número específico de pasajes, dispensadas en contenedores múltiples y almacenadas en condiciones definidas. El banco celular de trabajo se prepara a partir de un único conjunto de células homogéneamente mezcladas (a menudo, este es el banco celular maestro). Uno o más de los contenedores del banco celular de trabajo se utilizan para cada cultivo de producción.

Banco celular maestro.- Cantidad de células bien caracterizadas de origen animal o de otro tipo, derivadas de una semilla celular a un nivel específico de duplicación de la población o número específico de pasajes, dispensadas en contenedores múltiples y almacenadas en condiciones definidas. El banco celular maestro es preparado a partir de un solo grupo de células homogéneamente mezcladas. En algunos casos, tales como las células modificadas genéticamente, el banco celular maestro puede prepararse a partir de un clon celular seleccionado establecido en condiciones definidas. Sin embargo, el banco celular maestro puede no ser clonal. El banco celular maestro se usa para formar un Banco Celular de Trabajo.

Banco de tejidos y/o células.- Es la unidad de salud técnica, especializada y autorizada, que obtiene, procesa, almacena y preserva tejidos y/o células para su posterior implantación o utilización con fines terapéuticos y de investigación, bajo normas que permitan garantizar la calidad desde su obtención hasta la utilización clínica.

Cancelación del registro sanitario.- Procedimiento mediante el cual queda sin efecto jurídico un acto administrativo expedido por la ARCSA, cuando se evidencia que el producto biológico de uso humano no cumple con la normativa sanitaria vigente.

Cancelación voluntaria del registro sanitario.- Procedimiento mediante el cual el titular del registro sanitario del producto biológico solicita formalmente a la ARCSA dejar sin efecto jurídico el registro sanitario e iniciando con el retiro del mercado del producto biológico.

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

Carta de aceptación.- Documento emitido por una autoridad catalogada por la OMS o por la autoridad competente en el país de origen del producto biológico, mediante el cual acepta el o los cambios solicitados por el titular del registro sanitario, considerando que de acuerdo a la normativa vigente en su jurisdicción dichos cambios no requieren aprobación; por consiguiente, la autoridad catalogada por la OMS o la autoridad competente en el país de origen del producto biológico una vez evaluado el dossier, sólo emite su aceptación al o los cambios.

Células o tejidos manipulados por ingeniería.- Se considerará células o tejidos manipulados por ingeniería si cumplen al menos una de las condiciones siguientes:

- a. Las células o tejidos han sido sometidos a manipulación sustancial, de modo que se logren las características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para la regeneración, reparación o sustitución pretendidas.
- b. Las células o tejidos no están destinados a emplearse para la misma función o funciones esenciales en el receptor y en el donante.

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

Certificado de Producto Farmacéutico (CPF).- Certificado emitido por la autoridad reguladora del país exportador del producto, que confirma que el producto biológico cumple con requisitos de calidad, seguridad y eficacia establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El CPF describe las circunstancias en que se encuentra la autorización de comercialización del producto biológico en el momento de la emisión, en el país exportador.

Código del certificado de BPM o código del registro del certificado de BPM.- Código alfanumérico otorgado a través de la herramienta informática que la ARCSA implemente para el registro de los certificados de Buenas Prácticas de Manufactura del laboratorio farmacéutico nacional, para el registro del certificado de BPM del laboratorio farmacéutico extranjero y para el registro de los certificación de Buenas Prácticas de Manufactura emitido por ARCSA al laboratorio farmacéutico extranjero.

Condiciones de almacenamiento.- Características de temperatura, humedad, luz y otras a las que debe ser almacenado un producto biológico para garantizar su calidad en toda la extensión del plazo de validez declarado en sus impresos.

Consularizado.- Procedimiento legal que se aplica para certificar la personalidad jurídica de los firmantes garantizando la autenticidad de un documento ante el Consulado o Embajada de Ecuador en el país emisor del documento, se utiliza cuando el país no forma parte del Acuerdo de la Convención de la Haya o no reconoce la Apostilla como procedimiento.

Control posregistro.- Es el conjunto de actividades técnicas y sanitarias que deben realizarse en todas las etapas desde la producción hasta la utilización de los productos biológicos, verificando que los establecimientos que los producen, almacenan, distribuyen, importan, exportan, comercializan, dispensan y expenden cumplen con los requisitos técnicos y legales establecidos en la normativa vigente, con el fin de precautelar que los productos biológicos mantengan las condiciones de calidad, seguridad y eficacia con base a las cuales la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, o quien ejerza sus competencias, le otorgó el registro sanitario.

Declaración juramentada.- Acto mediante el cual el representante legal de una empresa o sociedad, pública o privada, de manera libre y voluntaria, manifiesta de forma escrita, bajo juramento, sobre actos o hechos de los cuales tiene certeza y/o conocimiento ante la autoridad competente, pudiendo ser un notario público o un funcionario autorizado.

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

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

Emergencia Sanitaria. - Es toda situación de riesgo de afección de la salud originada por desastres naturales o por acción de las personas, fenómenos climáticos, ausencia o precariedad de condiciones de saneamiento básico que favorecen el incremento de enfermedades transmisibles. Requiere la intervención especial del Estado con movilización de recursos humanos, financieros u otros, destinados a reducir el riesgo o mitigar el impacto en la salud de las poblaciones más vulnerables.

ENI.- Estrategia Nacional de Inmunizaciones.

Establecimientos de Servicios de sangre.- Son aquellos establecimientos en los que se promueve la donación alogénica y/o autóloga de sangre realizada de manera voluntaria, altruista, repetitiva y no remunerada. Colectan y procesan sangre, distribuyen

y administran componentes sanguíneos; además gestionan la calidad de los productos y el proceso de hemovigilancia en el Sistema Nacional de Salud.

Estarán bajo la responsabilidad técnica de un profesional de la salud con formación verificable en medicina transfusional o títulos de igual equivalencia, registrado en la SENESCYT o quien haga sus veces y ante la Autoridad Sanitaria Nacional.

Los establecimientos de servicios de sangre, son: Centros de colecta, Centros de colecta y distribución, Bancos de sangre y Hemocentros.

Estudio clínico.- Es cualquier investigación que se realice en seres humanos con intención de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o cualquier otro efecto farmacodinámico de producto(s) en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa a producto(s) de investigación y/o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de producto(s) en investigación, con el objeto de comprobar su seguridad y/o eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.

Estudios de estabilidad acelerada.- Estudios diseñados para aumentar la tasa de degradación química o cambio físico de una sustancia farmacológica o producto farmacéutico mediante el uso de condiciones de almacenamiento exageradas como parte de los estudios formales de estabilidad. Los datos de estos estudios, además de los estudios de estabilidad a largo plazo, se pueden utilizar para evaluar los efectos químicos a largo plazo en condiciones no aceleradas y para evaluar el efecto de excursiones a corto plazo fuera de las condiciones de almacenamiento de la etiqueta, como las que pueden ocurrir durante el envío. Los resultados de los estudios de pruebas aceleradas no siempre predicen los cambios físicos. Estos estudios pueden proporcionar datos útiles de soporte para el establecimiento de la vida útil, o las especificaciones de liberación, pero no se debe utilizar para pronosticar en tiempo real, condición de estabilidad del producto biológico.

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

Estudio no clínico.- Pruebas que se realizan en una etapa de desarrollo del producto biológico, para lo cual se emplean animales y/o células o tejidos. No implica pruebas en humanos. El objetivo principal de los estudios no clínicos es determinar la seguridad de un producto biológico. Los estudios no clínicos investigarán cualquier efecto dañino del producto biológico en el cuerpo debido a la farmacología del mismo.

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 a los productos. No se refiere a los stickers sobrepuestos a la etiqueta, los cuales están prohibidos.

Excipiente.- Cualquier componente del producto biológico, que no corresponde al ingrediente farmacéutico activo (IFA) ni tampoco al material de empaque, generalmente agregado durante la formulación. También denominado como “ingrediente inactivo”.

Fabricante.- Persona natural o jurídica que asume la responsabilidad legal y regulatoria de la producción, empaque re-empaque, etiquetado, re-etiquetado de productos biológicos.

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

Fecha de caducidad o fecha de vencimiento.- Fecha indicada en la etiqueta de un producto biológico hasta la cual se espera que la sustancia farmacológica y el producto farmacológico permanezcan dentro de las especificaciones, si se almacenan correctamente según las recomendaciones del fabricante y de acuerdo a lo demostrado por los estudios de estabilidad efectuados en el producto biológico. La fecha de caducidad se establece para cada lote sumando el periodo de vida útil a la fecha de fabricación. Se expresa normalmente en mes y año.

Fermentación.- Mantenimiento o propagación de células microbianas in vitro (fermentador). La fermentación se realiza y progresa en condiciones axénicas para garantizar un cultivo puro sin microorganismos contaminantes.

Forma farmacéutica.- Forma en la cual se presenta un producto farmacéutico terminado que permite su dosificación y aplicación terapéutica.

Hemocentro.- Es un establecimiento de referencia nacional, de alta complejidad, con capacidad de realizar promoción de la donación voluntaria de sangre, procesamiento de sangre, almacenamiento y distribución de componentes sanguíneos; y la realización de pruebas de inmunohematología, serología y biología molecular. Debe realizar la hemovigilancia de la cadena transfusional, basada en un sistema de gestión de la calidad. El hemocentro no está autorizado para realizar colecta de sangre ni componentes sanguíneos.

Hemoderivados.- Son productos biológicos producidos a escala industrial con mezclas de plasma humano u otros componentes sanguíneos, mediante métodos de procesamiento que incluyen el fraccionamiento o la extracción, así como la purificación de diferentes fracciones a partir del material de partida utilizado. Se excluyen la sangre completa, el plasma y las células sanguíneas de origen humano.

Heparinas de bajo peso molecular.- Anticoagulantes utilizados para la prevención y el tratamiento de la trombosis (coágulos de sangre). Las heparinas de bajo peso molecular se preparan a partir de heparina no fraccionada mediante diversos procesos de despolimerización química o enzimática.

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

Impureza.- Cualquier componente presente en el ingrediente farmacéutico activo o producto biológico que no es el producto deseado, pudiendo ser cualquier sustancia relacionada con el producto o un excipiente, incluidos los componentes de la sustancia buffer. Puede estar relacionado con el proceso o con el producto.

Informe público de evaluación.- Es un conjunto de documentos que resumen la evaluación científica realizada por una autoridad reguladora o por el Programa de Precalificación de Medicamentos (PQP) de la OMS. Estos documentos detallan y explican cómo se evaluó los datos de seguridad, eficacia y calidad contemplados en el dossier del producto biológico, para informar su decisión final sobre una acción reguladora.

Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA).- Es cualquier sustancia o mezcla de sustancias utilizada en un medicamento, para ejercer actividad farmacológica u otros efectos directos en el diagnóstico, cura, atenuación, tratamiento o prevención de enfermedades o para tener un efecto directo en la restauración, corrección o modificación de las funciones fisiológicas en el humano. También denominado como principio activo.

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

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

Inscripción general.- Proceso mediante el cual se inscribe un producto en el registro sanitario de productos biológicos, cumpliendo con todos los requisitos establecidos en la presente normativa.

Inscripción por homologación.- Proceso mediante el cual se inscribe un producto en el registro sanitario de productos biológicos, mediante un procedimiento simplificado establecido en la presente normativa, en función del reconocimiento oficial unilateral del registro sanitario o documento equivalente otorgado por una autoridad catalogada por la OMS. Se entenderá también por homologación el reconocimiento oficial del registro sanitario o documento equivalente del producto biológico que se encuentre aprobado en el Programa de Precalificación de Medicamentos (PQP) de la OMS.

Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos Precalificado de la OMS.- Es aquel laboratorio de control de calidad de medicamentos que ha sido evaluado, inspeccionado y que cumple con las Buenas Prácticas para Laboratorios de Control de Calidad Farmacéutica, Buenas Prácticas para Laboratorios de Control de Microbiología Farmacéutica y componentes relevantes de las Buenas Prácticas de la OMS.

Liberación de lote.- Proceso de evaluación de los productos biológicos, requerido para aprobar su uso en el mercado. Este proceso se puede llevar a cabo mediante revisión

documental, de los datos de producción del fabricante y de los resultados de las pruebas de control de calidad, y complementarse con ensayos de laboratorio, cuando la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria –ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, considere necesario.

Liberación del primer lote.- Es el proceso de evaluación del primer lote de productos biotecnológicos, biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes y otros que la Autoridad Sanitaria determine, requerido para aprobar su uso en el mercado. Este proceso se puede llevar a cabo mediante revisión documental, de los datos de producción del fabricante y de los resultados de las pruebas de control de calidad, y complementarse con ensayos de laboratorio, cuando la ARCSA considere necesario. Entendiéndose como primer lote al lote del producto que se fabrica nacionalmente o ingresa por primera vez en el Ecuador, contado a partir de la obtención del registro sanitario nacional; así como cuando se obtenga un nuevo registro sanitario nacional del mismo producto.

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

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

Lote.- Es una cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto fabricado en un solo proceso o en una serie de procesos, de tal manera que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, que se caracterice por la homogeneidad que se busca en el producto. El número de lote de los productos biológicos debe estar impreso en el envase y material de empaque con carácter irremovible.

Manipulación extensa o manipulación sustancial.- Consiste en el procesamiento de células y tejidos que alteran cualquiera de sus características biológicas, entre las que se incluyen el estado de diferenciación y activación, potencial de proliferación y actividad metabólica. En este contexto, todo tipo de cultivo celular se considera una manipulación extensa.

Manipulación mínima o manipulación no sustancial.- Consiste en una técnica de procesamiento de las células o tejidos que no alteran de forma significativa sus características biológicas, entre las que se incluyen el estado de diferenciación y activación, el potencial de proliferación y la actividad metabólica. Se consideran técnicas de manipulación mínima los actos de cortar, separar, centrifugar, sumergir o preservar en soluciones antibióticos, concentrar, purificar, filtrar, liofilizar, irradiar, congelar, crio preservar o vitrificar, entre otros que atiendan definición presentada. El procesamiento

de células madre para fines de trasplante convencional es considerado acto de manipulación mínimo de células.

Materiales de partida.- Cualquier sustancia de calidad definida utilizada en la producción de un producto farmacéutico, excluyendo los materiales de envase. En el contexto de la fabricación de productos biológicos se pueden encontrar, por ejemplo, crioprotectores, células alimentadoras, reactivos, medios de crecimiento, tampones, suero, enzimas, citocinas, factores de crecimiento y aminoácidos.

Materiales de partida de origen biológico.- Material de una fuente biológica, que marca el comienzo del proceso de fabricación de un producto biológico, tal como se describe en el registro sanitario, del que se deriva el ingrediente farmacéutico activo, ya sea directamente (por ejemplo, derivados del plasma, líquido ascítico o pulmón bovino), o indirectamente (por ejemplo, sustratos celulares, células productoras modificadas genéticamente, huevos o cepas virales).

Materia prima.- Cualquier sustancia utilizada en la fabricación o extracción del ingrediente farmacéutico activo, pero de la cual no deriva directamente el ingrediente farmacéutico activo. Ejemplo, medios de cultivo, suero fetal bovino, etc.

Medicamentos combinados de terapia avanzada.- Medicamentos que contienen como parte integrante del mismo, uno o más productos médicos, o uno o más dispositivos médicos y su parte celular o tisular tiene que contener células o tejidos (viables o no viables) que pueden ejercer en el organismo humano una acción que pueda considerarse fundamental respecto de la de los productos médicos.

Medicamentos de terapia avanzada.- Son medicamentos de uso humano obtenidos a partir de genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular) e incluyen productos de origen autólogo, alogénico o xenogénico. Constituyen nuevas estrategias terapéuticas y su desarrollo contribuirá a ofrecer oportunidades para algunas enfermedades que hasta el momento carecen de tratamientos eficaces.

Medicamento de terapia celular.- Un medicamento de terapia celular somática es un producto biológico con las siguientes características:

- a. Contiene células o tejidos, o está constituido por ellos, que han sido objeto de manipulación sustancial de modo que se hayan alterado sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para el uso clínico previsto, o por células o tejidos que no se pretende destinar a la misma función esencial en el receptor y en el donante;
- b. Se presenta con propiedades para ser usado por seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos.

Medicamento de terapia génica.- Un medicamento de terapia génica es un producto biológico con las siguientes características:

- a. Incluye un principio activo que contiene un ácido nucleico recombinante, o está constituido por él, utilizado en seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica;
- b. Su efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico depende directamente de la secuencia del ácido nucleico recombinante que contenga, o del producto de la expresión genética de dicha secuencia.

Los medicamentos de terapia génica no incluyen las vacunas contra enfermedades infecciosas.

Modificaciones de complejidad alta.- Son cambios importantes de calidad o cambios en la seguridad y eficacia del producto biológico. Los cambios importantes de calidad contemplan cambios en la composición del producto, en el proceso de fabricación, los controles de calidad, en las instalaciones o en los equipos, que tienen un potencial significativo para tener un impacto en la calidad, seguridad o eficacia del producto biológico. Los cambios de seguridad y eficacia contemplan cambios que tienen un impacto en el uso clínico del producto biológico en relación con la seguridad, eficacia, dosificación y administración. Se incluyen en esta definición los cambios urgentes en el prospecto del producto que deben implementarse de manera expedita para mitigar un riesgo potencial para la población para la cual el producto biológico está actualmente aprobado; sin embargo, se les dará prioridad en la revisión y aprobación.

Modificaciones de complejidad baja.- Son cambios de calidad menores o cambios administrativos en el etiquetado (etiqueta y/o prospecto) del producto biológico, mismos que no incluyen los cambios urgentes en el prospecto del producto que deben implementarse de manera expedita para mitigar un riesgo potencial para la población. Los cambios de calidad menores contemplan cambios en la composición del producto, en el proceso de fabricación, los controles de calidad, en las instalaciones o en los equipos, que tienen un impacto potencial mínimo en la calidad, seguridad o eficacia del producto biológico. Los cambios administrativos en el etiquetado del producto biológico contempla cambios en las etiquetas y/o prospecto que no se espera afecten el uso seguro y eficaz del producto biológico. Se exceptúan de esta definición a las notificaciones al registro sanitario.

Modificaciones de complejidad media.- Son cambios de calidad moderados o cambios en la información del etiquetado del producto biológico. Los cambios de calidad moderados contemplan cambios en la composición del producto, en el proceso de fabricación, los controles de calidad, en las instalaciones o en los equipos, que tienen un impacto potencial moderado en la calidad, seguridad o eficacia del producto biológico. Los cambios en la información del etiquetado contemplan cambios en las etiquetas y/o prospecto que tienen el potencial de mejorar la gestión del riesgo para la población para la cual el uso del producto biológico está actualmente aprobado.

Modificaciones post-transduccionales.- Variantes moleculares del producto deseado formadas durante la manufactura y/o el almacenamiento, las cuales son activas y no tienen efecto negativo en la seguridad y eficacia del producto final. Estas variantes poseen propiedades similares.

OMS.- Organización Mundial de la Salud.

OPS.- Organización Panamericana de la Salud.

PALL.- Programa Anual de Liberación de Lote.

Plan de manejo de riesgos.- Descripción detallada de las actividades que garantizan continuamente la seguridad de los pacientes y su beneficio ante un ingrediente medicinal. Un plan de manejo de riesgos incluye:

- a. Especificaciones de seguridad, que resumen los problemas de seguridad conocidos y potenciales y la información faltante sobre el producto biológico;
- b. Un plan de farmacovigilancia para evaluar más a fondo los problemas de seguridad importantes conocidos o potenciales y proporcionar datos posteriores a la comercialización cuando falte información relevante; y,
- c. Un plan de minimización de riesgos, que proporciona propuestas sobre cómo minimizar cualquier riesgo de seguridad identificado o potencial.

Plasma.- Porción líquida que resulta después de separar los elementos celulares de la sangre recolectada en un receptáculo que contiene un anticoagulante, o separada por filtración continua o centrifugación de sangre anticoagulada en un procedimiento de aféresis.

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

Pool.- Es la mezcla, en un único recipiente, de más de un componente sanguíneo de iguales características provenientes de diferentes donantes.

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

Producto biológico de uso humano.- Producto terminado derivado de organismos o células vivas o sus partes. Se puede obtener de fuentes tales como tejidos o células, componentes de la sangre humana o animal (como antitoxinas y otro tipo de anticuerpos, citoquinas, factores de crecimiento, hormonas y factores de coagulación), virus, microorganismos y productos derivados de ellos como las toxinas. Estos productos son obtenidos con métodos que comprenden, pero no se limitan a cultivo de células de origen humano o animal, cultivo y propagación de microorganismos y virus, procesamiento a partir de tejidos o fluidos biológicos humanos o animales, transgénesis, técnicas de Ácido Desoxirribonucléico (ADN) recombinante, y técnicas de hibridoma.

Se consideran como productos biológicos de uso humano a los siguientes:

- a. Vacunas;
- b. Hemoderivados procesados;
- c. Productos biotecnológicos y biosimilares;
- d. Alérgenos de origen biológico;

- e. Sueros inmunes;
- f. Medicamentos de terapia avanzada; y,
- g. Otros que la Autoridad Sanitaria determine, previo al cumplimiento de los requisitos establecidos para su categorización.

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

Producto biológico terminado.- Es el producto farmacéutico, de origen biológico, que ha sido sometido a todas las etapas de producción, presentado en su envase definitivo, etiquetado y listo para ser distribuido y comercializado.

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

Producto biosimilar.- Producto biotecnológico que ha demostrado mediante el ejercicio de comparabilidad que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia al producto biotecnológico de referencia.

Producto biotecnológico de referencia.- Es aquel producto biológico que ha sido autorizado por una autoridad reguladora sobre la base de un expediente o dossier completo con datos completos sobre estudios clínicos y no clínicos. El producto biotecnológico de referencia es el utilizado como comparador en los estudios de comparabilidad directa con el producto biosimilar, a fin de demostrar similitud en términos de calidad, seguridad y eficacia.

Producto de ingeniería tisular.- Producto biológico que contiene o está formado por células o tejidos manipulados por ingeniería, y del que se alega que tiene propiedades, se emplea o se administra a las personas para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano.

Un producto de ingeniería tisular podrá contener células o tejidos de origen humano, animal, o ambos. Las células o tejidos podrán ser viables o no. Podrá también contener otras sustancias, como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices.

Quedarán excluidos de la presente definición los productos que contienen o están formados exclusivamente por células y/o tejidos humanos o animales no viables, que no contengan células o tejidos viables y que no ejerzan principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica.

Un medicamento que pueda corresponder tanto a la definición de producto de ingeniería tisular como a la de medicamento de terapia celular somática se considerará producto de ingeniería tisular.

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

Programa de Precalificación de Medicamentos (PQP) de la (OMS).- La precalificación de medicamentos es un servicio prestado por la OMS para evaluar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. La precalificación tiene como objetivo ofrecer a los organismos internacionales de adquisición la posibilidad de elegir entre una gran variedad de medicamentos de calidad a la hora de efectuar compras a gran escala.

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 o inserto del producto. El código de enlace al prospecto digital se visualizará en la etiqueta externa del producto biológico.

Prospecto o inserto.- Es el folleto informativo impreso que contiene información para que los pacientes comprendan cómo utilizar de forma segura un producto biológico.

Proteína Transportadora o Acarreadora (Carrier).- Es una proteína, usada principalmente en las vacunas conjugadas, a la cual se une el antígeno de polisacárido con el fin de mejorar la magnitud y modificar el tipo de la respuesta inmunitaria.

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

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

Reinscripción de registro sanitario.- Es el procedimiento mediante el cual, se actualiza el certificado de registro sanitario, una vez concluido su periodo de vigencia, siempre que el producto biológico conserve todas las características aprobadas durante la inscripción.

Riesgo Sanitario.- Se define como la probabilidad de ocurrencia de un evento exógeno, adverso, conocido o potencial que ponga en peligro la salud o vida humana, derivada de la exposición de la población a factores biológicos, físicos, químicos, por la producción, comercialización, distribución, uso, consumo o posesión, entre otros, del producto.

Similaridad.- Ausencia de una diferencia relevante en el parámetro de interés. Podría aceptarse una diferencia que se espera induzca una diferencia en el efecto clínico, como un mejor perfil de impurezas. Sin embargo, no se aceptan diferencias que se esperan induzcan un impacto en las actividades clínicas basadas en un ejercicio de comparabilidad o similitud.

Sistema envase-cierre.- Es la suma de componentes del envase que juntos contienen y protegen la forma farmacéutica. Incluye al envase primario y al envase secundario, si este último está diseñado para proporcionar protección adicional al producto terminado. Un sistema de envase es equivalente a un sistema de envase-cierre.

Sitios de fabricación.- Son los diferentes lugares donde el fabricante realiza actividades de manufactura, todos estos sitios deben contar con las buenas prácticas de manufactura.

Solicitante. - Es la persona natural o jurídica que solicita el registro sanitario del producto biológico, 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.

Subsanar.- Corregir un error en la información, documentación, proceso, o tomar acciones correctivas para cumplir con un requisito de la normativa vigente aplicable.

Sueros inmunes.- Los sueros inmunes son productos biológicos que se obtienen de la sangre de animales o personas que han sido inmunizados contra una determinada enfermedad. Estos sueros contienen anticuerpos específicos contra el agente causante de la enfermedad, y pueden utilizarse para tratar o prevenir la infección.

Suspensión del registro sanitario.- Procedimiento administrativo por el cual la ARCSA deja sin efecto jurídico al registro sanitario otorgado al producto biológico de uso humano, hasta que el titular del registro sanitario resuelva el determinado proceso sanitario que originó la suspensión.

Sustancia.- Cualquier materia, sin distinción de origen, pudiendo ser éste:

- a. Humano, como: la sangre humana y sus productos derivados;
- b. Animal, como: los microorganismos, animales enteros, partes de órganos, secreciones animales, toxinas, sustancias obtenidas por extracción, productos derivados de la sangre;
- c. Vegetal, como: plantas, partes de plantas, secreciones vegetales, sustancias obtenidas por extracción;
- d. Químico, como: los elementos, materias químicas naturales y productos químicos de transformación y de síntesis.

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

Tecnología de ADN recombinante.- Tecnología que une (es decir, recombina) segmentos de ADN de dos o más moléculas de ADN diferentes que se insertan en un organismo huésped para producir nuevas combinaciones genéticas. También se conoce

como manipulación genética o ingeniería genética porque el gen original se altera y cambia artificialmente. Estos nuevos genes, cuando se insertan en el sistema de expresión, forman la base para la producción de proteínas derivadas de ADNr.

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

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

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.

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

Uniformidad del producto o igualdad del producto.- Significa que dos productos tienen características esenciales idénticas (es decir, el producto que se presenta a la ARCSA y el producto aprobado por una autoridad catalogada por la OMS o por el Programa de Precalificación de Medicamentos (PQP) de la OMS, deben ser esencialmente iguales). Se deben considerar todos los aspectos relevantes de los productos biológicos y dispositivos médicos empleados para su administración, incluidos aquellos relacionados con la calidad del producto y sus componentes, para confirmar que el producto es igual o suficientemente similar (por ejemplo, misma composición cualitativa y cuantitativa, misma concentración, misma forma farmacéutica, mismo uso previsto, mismo proceso de fabricación, mismos proveedores de ingredientes farmacéuticos activos, misma calidad de todos los excipientes). Además, los resultados de los estudios que respaldan la seguridad, eficacia y calidad, las indicaciones y las condiciones de uso deben ser los mismos. El impacto de las posibles diferencias justificadas debe ser evaluado por el fabricante o titular del registro sanitario, para su posterior evaluación por la autoridad reguladora nacional.

Vacuna.- Preparación biológica que mejora la inmunidad contra una enfermedad en particular. Una vacuna generalmente contiene un agente que se asemeja a un microorganismo que causa enfermedades y, a menudo, se elabora a partir de formas debilitadas o muertas del microbio, sus toxinas o una de sus proteínas de superficie. El agente estimula el sistema inmunológico del cuerpo para que lo reconozca como extraño, lo destruya y lo 'recuerde', de modo que el sistema inmunológico pueda reconocer y destruir más fácilmente cualquiera de estos microorganismos con los que se encuentre más adelante.

Vacuna atenuada.- Vacuna en la que un virus vivo se debilita (atenúa) mediante procesos químicos o físicos para producir una respuesta inmunitaria sin los efectos graves de la enfermedad.

Vacuna combinada.- Producto que contiene componentes que se pueden dividir equitativamente en vacunas de rutina disponibles de forma independiente.

Vacuna conjugada.- Vacuna en la que dos compuestos (normalmente una proteína y un polisacárido) se unen entre sí para aumentar la eficacia de la vacuna.

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

CAPÍTULO III DE LAS CONSIDERACIONES GENERALES

Art. 4.- Para la fabricación, importación, almacenamiento, distribución, comercialización, dispensación y expendio de productos biológicos de uso humano, se requiere de forma obligatoria obtener el respectivo registro sanitario.

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

Art. 5.- La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, o quien ejerza sus competencias, tiene la atribución y responsabilidad de otorgar, suspender, cancelar, modificar o reinscribir los certificados de registro sanitario de productos biológicos de uso humano, previo cumplimiento de los requisitos establecidos en la presente normativa sanitaria.

Art. 6.- El solicitante podrá obtener el registro sanitario de un producto biológico empleando el proceso de inscripción general o de inscripción por homologación.

Art. 7.- Las inscripciones, modificaciones y reinscripciones del registro sanitario de productos biológicos, así como los análisis de calidad del control posterior o posregistro y el proceso de liberación de lote cuando aplique, están sujetos al pago de los importes establecidos en la normativa vigente de tasas que la Agencia disponga para el efecto.

Art. 8.- Para la obtención del registro sanitario de productos biológicos, el solicitante o titular del registro sanitario presentará una solicitud individual a la ARCSA o quien ejerza sus competencias, por cada forma farmacéutica, por cada concentración del ingrediente farmacéutico activo y por cada dosis del producto terminado, a través del formulario de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) del Portal Web ECUAPASS o la plataforma informática que la ARCSA determine. El formulario debe ser completado conforme el instructivo que la Agencia dispone para el efecto.

En el caso que la VUE no permita adjuntar algún documento por la capacidad de almacenamiento del mismo, la información debe ser ingresada a través del sistema que la ARCSA desarrolle para dicho fin.

Art. 9.- El registro sanitario será concedido una vez cumplidos todos los trámites, requisitos y plazos establecidos en la presente normativa y tendrá una vigencia de cinco (5) años, contados a partir de su fecha de concesión, pudiendo renovarse por periodos

iguales. El producto biológico se registrará con un número único para su comercialización a nivel nacional.

Art. 10.- Los documentos técnicos del producto biológico que se presenten para la obtención del registro sanitario, para su modificación o reinscripción, deben estar firmados electrónicamente por el o los responsables de la evaluación del producto, según su interacción. En el caso que los documentos técnicos se encuentren firmados de forma manual, se debe presentar un oficio en el cual se detallen todos los documentos presentados en la solicitud, firmado electrónicamente por el responsable técnico en el Ecuador. La firma electrónica debe permitir validar su autenticidad.

Art. 11.- Los documentos legales emitidos por autoridades extranjeras deben estar debidamente apostillados o consularizados según corresponda, en cumplimiento con lo descrito en la Convención de la Haya sobre la Apostilla; a excepción de aquellos documentos que se emitan electrónicamente y puedan ser descargados, en formato PDF, directamente del portal web oficial de la autoridad emisora. En caso de no contar con consulado ecuatoriano en el país de origen, el documento debe ser autenticado en el consulado ecuatoriano más cercano.

Art. 12.- Todo producto biológico que será importado en los casos excepcionales descritos en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Salud, y que no haya obtenido el correspondiente registro sanitario, debe obtener obligatoriamente la autorización de importación por excepción o importación por donación, de acuerdo a lo dispuesto en la Resolución ARCSA-DE-016-2020-LDCL a través de la cual se emite la "Normativa Técnica Sustitutiva para autorizar la importación por excepción e importación por donación de medicamentos, productos biológicos, dispositivos médicos y reactivos bioquímicos y de diagnóstico" o documento que la sustituya.

Art. 13.- De declararse cancelado el proceso de inscripción o modificación del registro sanitario por no haber subsanado correctamente las objeciones identificadas o por no subsanarlas dentro del tiempo establecido, luego de realizarse el análisis técnico – químico y de seguridad – eficacia, el importe pagado por concepto de inscripción o modificación del registro sanitario, no será devuelto.

Art. 14.- No se podrá inscribir un producto biológico con el nombre comercial de otro producto biológico que cuente con registro sanitario, a excepción de aquellos productos biológicos que pertenezcan a un mismo fabricante y/o titular de producto, sean del mismo Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC) y que solo varíe su concentración o forma farmacéutica.

Art. 15.- Para efectos de esta normativa se consideran como códigos normativos el conjunto de normas y regulaciones contenidas en:

- a. Farmacopea de los Estados Unidos de Norte América;
- b. Formulario Nacional de Estados Unidos de Norte América;
- c. Farmacopea Británica;
- d. Farmacopea Europea;
- e. Codex o Farmacopea Francesa;
- f. Farmacopea Coreana; y,

- g. Guías o documentos emitidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, sus siglas en inglés), por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, sus siglas en inglés), por el Consejo Internacional para la Armonización de los requisitos técnicos de los productos farmacéuticos para uso humano (ICH, sus siglas en inglés), y Directivas o Reglamentos del Parlamento Europeo y del Consejo de la Unión Europea.

CAPÍTULO IV DE LOS REQUISITOS GENERALES

Art. 16.- Al formulario de solicitud de obtención del registro sanitario, se debe adjuntar la siguiente documentación organizada en cinco (5) módulos conforme lo establecido en el Documento Técnico Común (M4 Common Technical Document - CTD por sus siglas en inglés) del Consejo Internacional para la Armonización de los requisitos técnicos de los productos farmacéuticos para uso humano (ICH, por sus siglas en inglés), y en concordancia con el instructivo que la Agencia disponga para el efecto.

La información del producto biológico constará en cinco módulos en formato CTD (sus siglas en inglés):

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.

Módulo 5: Informes de estudios clínicos.

La documentación mínima a presentar en cada uno de los módulos es la siguiente:

MÓDULO 1: INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA E INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

1.1. Índice del módulo:

Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada en este módulo.

1.2. Características del producto biológico:

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 producto biológico en el país. No se podrá emplear la DCI del o los ingredientes farmacéuticos activos como nombre comercial del producto biológico;

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;

1.2.5. Vía de administración;

- 1.2.6. Presentación comercial del producto biológico: Declarar el contenido o cantidad del producto biológico 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. Debe indicarse si contiene algún accesorio adicional, pudiendo ser entre otros un dispositivo médico;
- 1.2.7. Descripción e interpretación del código de lote;
- 1.2.8. Fecha de vencimiento, en formato mes/año de conformidad con lo establecido en el instructivo correspondiente que la ARCSA emita para el efecto;
- 1.2.9. Restricción de administración del producto biológico: Indicar si el producto biológico es de administración exclusiva por parte de profesionales de la salud o en establecimientos de salud, o si puede ser 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 producto biológico, 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, a excepción de aquellos documentos que se emitan electrónicamente y puedan ser descargados, en formato PDF, directamente del portal web oficial de la autoridad emisora.

- 1.3.1. Constitución de la compañía en el Ecuador. Cuando la razón social es una persona jurídica: Número de RUC, el nombramiento vigente del representante legal o poder inscrito en el Registro Mercantil será verificado en la base de datos de la instancia administrativa competente. Cuando la razón social es una persona natural: Número de RUC y número de cédula de identidad;
- 1.3.2. Autorización vigente del titular del producto para solicitar el registro sanitario en el país, debidamente suscrita y legalizada conforme la normativa del país de origen del titular del producto, cuando el trámite no sea solicitado por dicho titular. El titular del producto solo podrá emitir la autorización a un único solicitante en el país;
- 1.3.3. Nombres, apellidos, número de cédula de identidad del químico farmacéutico o bioquímico farmacéutico que ejerce como responsable técnico. El título profesional del químico farmacéutico o bioquímico farmacéutico debidamente registrado en el Ministerio de Salud Pública y en la Secretaría de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación (SENESCYT) o quien ejerza sus competencias, será verificado en línea;
- 1.3.4. Número de permiso de funcionamiento vigente del establecimiento farmacéutico del solicitante del registro sanitario, el cual será verificado internamente por la ARCSA;
- 1.3.5. Fabricante del (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) y producto terminado: Indicar el (los) nombre(s) de todos los laboratorios que intervienen en la fabricación del (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) y producto

terminado y presentar la siguiente información y documentos, incluidos los laboratorios contratados:

- a. En caso de ser más de un fabricante, especificar:
 - i. El fabricante principal; y,
 - ii. Las etapas o pasos en que interviene cada uno.
- b. Código del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigente del laboratorio farmacéutico nacional (para productos de fabricación nacional) o Código del registro del certificado de BPM vigente del laboratorio farmacéutico extranjero (para productos de fabricación extranjera), códigos que serán verificados internamente por la ARCSA. Si son varios laboratorios fabricantes los que intervienen en el proceso de producción del producto biológico, 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 producto biológico 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.
- c. En el caso que el producto biológico incluya en su presentación comercial un dispositivo médico debe presentar:
 - i. Listado de los fabricantes de los dispositivos médicos que indique los nombres, dirección y país;
 - ii. Certificado de cumplimiento de la Norma ISO 13485 o el Certificado de BPM del dispositivo médico, apostillado o consularizado, según corresponda;
 - iii. Ficha técnica sobre el funcionamiento del envase;
 - iv. Imágenes del envase interno y de cada una de sus partes; y,
 - v. Datos de reproducibilidad y precisión de la dosis que se dispensa empleando el dispositivo médico, cuando aplique.

1.3.6. Datos del solicitante para la emisión de la factura; y,

1.3.7. Para productos biológicos importados:

1.3.7.1. Registro sanitario o su equivalente del producto biológico emitido por la autoridad sanitaria correspondiente del país de origen (país de importación) o Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) vigente según el modelo de la OMS, emitido por la autoridad sanitaria competente del/de los país/países del/de los fabricantes del producto terminado o por la autoridad sanitaria competente del país en el cual se registró y se comercializa el producto biológico. El CPF debe cumplir con las consideraciones descritas en el Art. 20 de la presente normativa; y,

1.3.7.2. Certificado de Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA) o el permiso de funcionamiento vigentes del establecimiento que almacena el producto biológico en zonas francas o centros de distribución, cuando aplique. El certificado de BPA o el permiso de funcionamiento debe ser emitido por la autoridad competente de la zona franca o centro de distribución. El solicitante al registro sanitario debe presentar adicionalmente el convenio de almacenamiento y distribución entre el titular del producto y el establecimiento ubicado en la zona franca o centro de distribución, debidamente legalizado.

1.4. Información técnica del producto biológico:

- 1.4.1. Resumen de las Características del Producto (RCP) o ficha técnica farmacológica, de conformidad con el instructivo que la ARCSA disponga para el efecto;
- 1.4.2. Modelos de etiquetas 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. Los modelos de las etiquetas deben adjuntarse en formato PDF, no deben ser copias, imágenes o escaneos; y,
- 1.4.3. Prospecto dirigido al usuario, debe estar redactado en idioma castellano y con caracteres claramente legibles e indelebles. El prospecto debe adjuntarse en formato PDF, no debe ser copia, imagen o escaneo.

La información en las etiquetas y prospecto debe estar conforme lo descrito en el Capítulo XVI de la presente normativa.

- 1.5. Evaluación del riesgo para el medio ambiente, de conformidad al instructivo que la ARCSA disponga para el efecto, en el cual constarán los parámetros a evaluarse;
- 1.6. Listado de países donde se ha registrado y/o se comercializa el producto biológico, 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 biológicos y los datos no clínicos y clínicos presentados en los módulos 3, 4 y 5 del expediente del registro sanitario. Deben presentarse resúmenes objetivos en los que se incluirán tablas. En los informes se remitirá a las tablas o a la información que contenga la documentación principal presentada en el módulo 3 (documentación química, farmacéutica y biológica), el módulo 4 (documentación no clínica) y el módulo 5 (documentación clínica).

2.1. Índice del módulo:

Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada en este módulo.

2.2. Contenido:

- 2.2.1. Resumen global de la calidad.
- 2.2.2. Visión general de estudios no clínicos.
- 2.2.3. Visión general de estudios clínicos.
- 2.2.4. Resumen de los estudios no clínicos.
- 2.2.5. Resumen de los estudios clínicos.

MÓDULO 3: INFORMACIÓN DE CALIDAD

3.1. Índice del módulo:

Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada en este módulo.

3.2. Contenido:

Incluye la información del/los ingrediente(s) farmacéuticos activo(s) (IFA), excipientes (E) y del producto terminado (PT), de conformidad con el instructivo que la ARCSA expida para el efecto, conteniendo como mínimo la siguiente información:

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

3.2.S.1 Información general

- 3.2.S.1.1 Nomenclatura.
- 3.2.S.1.2 Estructura.
- 3.2.S.1.3 Propiedades generales.

3.2.S.2 Fabricación

- 3.2.S.2.1 Fabricante (s).
- 3.2.S.2.2 Descripción del proceso de fabricación y de los controles en proceso:
- 3.2.S.2.3 Control de materiales.
- 3.2.S.2.4 Control de las etapas críticas y los productos intermedios.
- 3.2.S.2.5 Validación y/o evaluación del proceso.
- 3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de fabricación.

3.2.S.3 Caracterización

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

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

- 3.2.S.4.1 Especificaciones.
- 3.2.S.4.2 Procedimientos analíticos.
- 3.2.S.4.3 Validación de los procedimientos analíticos.
- 3.2.S.4.4 Análisis de lotes.
- 3.2.S.4.5 Justificación de las especificaciones.

3.2.S.5 Estándares o materiales de referencia.

3.2.S.6 Sistema envase – cierre.

3.2.S.7 Estabilidad.

- 3.2.S.7.1 Protocolo del estudio de estabilidad, resumen y conclusiones.
- 3.2.S.7.2 Protocolo de estabilidad posterior a la obtención del registro sanitario y compromiso de estabilidad.
- 3.2.S.7.3 Resultados de los estudios de estabilidad.

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 producto biológico.

3.2.P.2 Desarrollo farmacéutico:

- 3.2.P.2.1 Componentes del medicamento:

- 3.2.P.2.1.1 Ingrediente farmacéutico activo.
- 3.2.P.2.1.2 Excipientes.
- 3.2.P.2.2 Producto biológico:
 - 3.2.P.2.2.1 Desarrollo de la formulación.
 - 3.2.P.2.2.2 Excedentes.
 - 3.2.P.2.2.3 Propiedades fisicoquímicas y biológicas.
- 3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de fabricación.
- 3.2.P.2.4 Sistema envase - cierre.
- 3.2.P.2.5 Atributos microbiológicos.
- 3.2.P.2.6 Compatibilidad.
- 3.2.P.3 Fabricación:
 - 3.2.P.3.1 Fabricante (s).
 - 3.2.P.3.2 Fórmula de composición cuali-cuantitativa.
 - 3.2.P.3.3 Descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso.
 - 3.2.P.3.4 Control de etapas críticas y de los productos intermedios.
 - 3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso.
- 3.2.P.4 Control de los excipientes:
 - 3.2.P.4.1 Especificación(es).
 - 3.2.P.4.2 Procedimientos analíticos.
 - 3.2.P.4.3 Validación de los procedimientos analíticos.
 - 3.2.P.4.4 Justificación de las especificaciones.
 - 3.2.P.4.5 Excipientes de origen humano o animal.
 - 3.2.P.4.6 Nuevos excipientes.
- 3.2.P.5 Control del producto terminado:
 - 3.2.P.5.1 Especificación(es).
 - 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos.
 - 3.2.P.5.3 Validación de los procedimientos analíticos.
 - 3.2.P.5.4 Análisis de lotes.
 - 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.
- 3.2.P.7 Sistema envase - cierre.
- 3.2.P.8 Estabilidad:
 - 3.2.P.8.1 Protocolo del estudio de estabilidad, resumen y conclusiones.
 - En el caso de productos liofilizados se debe presentar el estudio de estabilidad del liofilizado, del diluyente y del producto una vez reconstituido.
 - 3.2.P.8.2 Protocolo de estabilidad después de la obtención del registro sanitario y compromiso de estabilidad.
 - 3.2.P.8.3 Resultados de la estabilidad.

3.2.A Anexos:

- 3.2.A.1 Instalaciones y equipo.
- 3.2.A.2 Evaluación de seguridad de agentes adventicios.
- 3.2.A.3 Excipientes.

3.2.R Información suplementaria:

- 3.2.R.1 Esquema de la validación del proceso para el producto terminado.
- 3.2.R.2 Procedimiento relativo a las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET), cuando aplique.
- 3.2.R.3 Protocolo resumido de producción y control de lote para vacunas. El contenido del protocolo resumido de producción y control debe cumplir con las pautas descritas en la Serie de Informes Técnicos de la Organización Mundial de la Salud o en las pautas propuestas por autoridades catalogadas por la OMS, dependiendo del proceso de manufactura del producto biológico.

3.3. Referencias bibliográficas.

MÓDULO 4: INFORMES DE ESTUDIOS NO CLÍNICOS

4.1. Índice del módulo:

Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada en este módulo.

- 4.2. Informes de estudios no clínicos, conforme lo establecido en las directrices científicas de la OPS/OMS, las Guías ICH, las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), o de otras autoridades catalogadas por la OMS.

Los informes de los estudios no clínicos a presentar serán evaluados caso a caso, según el tipo de producto biológico, sus características, experiencia clínica con este tipo de producto, según corresponda. Los informes de estudios no clínicos deben presentarse en el siguiente orden:

4.2.1. Farmacología

- 4.2.1.1. Estudios farmacodinámicos primarios.
- 4.2.1.2. Estudios farmacodinámicos secundarios.
- 4.2.1.3. Farmacología de seguridad.
- 4.2.1.4. Interacciones medicamentosas farmacodinámicas.

4.2.2. Farmacocinética

- 4.2.2.1. Métodos analíticos e informes de validación (si 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 medicamentosas farmacocinéticas (no clínicas).
- 4.2.2.7. Otros estudios farmacocinéticos.

4.2.3. Toxicología

4.2.3.1. Toxicidad de dosis única (en orden por especie, por ruta).

4.2.3.2. Toxicidad por dosis repetidas (en orden por especie, por ruta, por duración; incluyendo evaluaciones toxicocinéticas de apoyo).

4.2.3.3. Genotoxicidad

4.2.3.3.1. In vitro.

4.2.3.3.2. In vivo (incluidas las evaluaciones de toxicocinética de apoyo).

4.2.3.4. Carcinogenicidad (incluidas las evaluaciones de toxicocinética de apoyo)

4.2.3.4.1. Estudios a largo plazo (en orden por especie; incluida la determinación del rango estudios que no pueden incluirse apropiadamente en la toxicidad por dosis repetidas o farmacocinética).

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

4.2.3.4.3. Otros estudios.

4.2.3.5. Toxicidad para la reproducción y el desarrollo (incluidos los estudios de búsqueda de rangos y evaluaciones toxicocinéticas de apoyo) (si los diseños de estudio modificados son utilizados, los siguientes subtítulos deben modificarse en consecuencia).

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 las crías (animales jóvenes) son dosificadas y/o evaluado más a fondo.

4.2.3.6. Tolerancia local.

4.2.3.7. Otros estudios de toxicidad (si están disponibles):

4.2.3.7.1. Antigenicidad.

4.2.3.7.2. Inmunotoxicidad.

4.2.3.7.3. Estudios mecanicistas (si no están incluidos 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. Otros.

4.3. Referencias bibliográficas.

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. Informes de estudios clínicos, conforme lo establecido en las directrices científicas de la OPS/OMS, las Guías ICH, las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), o de otras autoridades catalogadas por la OMS.

Los estudios clínicos a presentar serán evaluados caso a caso según el tipo de productos biológicos y sus características, y la experiencia clínica con este tipo de producto, según corresponda. Los informes de estudios clínicos deben presentarse en el siguiente orden:

5.3.1. Informes de estudios biofarmacéuticos:

- 5.3.1.1. Informes de estudios de biodisponibilidad.
- 5.3.1.2. Informes de estudios comparativos de biodisponibilidad y bioequivalencia.
- 5.3.1.3. Informes de estudios de correlación in vitro-in vivo.
- 5.3.1.4. Informes de métodos bioanalíticos y analíticos para humanos.

5.3.2. Informes de estudios pertinentes a la farmacocinética usando Biomateriales Humanos:

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

5.3.3. Informes de estudios de farmacocinética humana:

- 5.3.3.1. Informes de estudio de tolerabilidad inicial y farmacocinética en sujetos sanos.
- 5.3.3.2. Farmacocinética humana del paciente e informes del estudio de tolerabilidad inicial.
- 5.3.3.3. Informes de estudios farmacocinéticos de factores intrínsecos.
- 5.3.3.4. Informes de estudios farmacocinéticos de factores extrínsecos.
- 5.3.3.5. Informes de estudios farmacocinéticos de la población.

5.3.4. Informes de estudios de farmacodinámica humana:

- 5.3.4.1 Informes de estudios de farmacocinética y farmacodinamia en sujetos sanos.
- 5.3.4.2 Informes de estudios de farmacocinética y farmacodinamia del paciente.

5.3.5. Informes de Estudios de Eficacia y Seguridad:

- 5.3.5.1. Informes de estudios de estudios clínicos controlados pertinentes a la Indicación proclamada.
- 5.3.5.2. Informes de estudios de estudios clínicos no controlados.
- 5.3.5.3. Informes de análisis de datos de más de un estudio.
- 5.3.5.4. Otros informes de estudios clínicos.

5.3.6. Informes de experiencia posterior a la comercialización.

5.3.7. Formularios de informes de casos y listas de pacientes individuales

Los estudios no clínicos y estudios clínicos contemplados en los Módulos 4 y 5 son aplicables para todos los productos biológicos establecidos en la presente normativa, excepto para los alérgenos de origen biológico que deben cumplir con lo establecido

en el Capítulo VI y los productos biosimilares mismos que deben cumplir con lo establecido en el Capítulo IX de la presente normativa.

5.3.8. 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 Resolución ARCSA-DE-020-2016-YMIH, a través de la cual se expide la "Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para el Funcionamiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFV)", o el instrumento que la sustituya, y de conformidad con la Guía ICH E2E (Farmacovigilancia). En caso de que el producto sea ecuatoriano el titular del registro sanitario presentará este Plan de manejo de riesgos aprobado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV).

5.3.9. Informe periódico de seguridad de acuerdo a la Resolución ARCSA-DE-020-2016-YMIH, a través de la cual se expide 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).

Los documentos anteriormente señalados tienen carácter confidencial y serán de uso exclusivo para los trámites de registro sanitario.

Art. 17.- Los informes de ensayos clínicos, para productos biológicos nacionales e importados deben estar aprobados por la autoridad competente del país donde se realizó dicho estudio. Además, deben estar en observancia de la normativa del país donde fueran realizados y de la normativa internacional vigente para el efecto.

Art. 18.- La documentación técnica se presentará en páginas numeradas secuencialmente y en idioma castellano o inglés; a excepción de la documentación descrita en el "Módulo 2: Resúmenes" que debe presentarse únicamente en castellano. En el caso de que la documentación del producto importado inicialmente esté en idioma diferente al castellano o inglés, la traducción debe ser realizada por un traductor titulado y/o por centros autorizados para el efecto y debe mantener consistencia con el documento original. No se aceptará documentos con errores en sus traducciones.

Art. 19.- Los documentos legales deben presentarse en idioma castellano o inglés. En el caso que los documentos legales del producto importado esté en idioma diferente al castellano o inglés, la traducción debe ser realizada por un traductor titulado y/o por centros autorizados para el efecto y debe mantener consistencia con el documento original.

Art. 20.- El Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) debe de cumplir con las siguientes consideraciones:

1. Indicar que el documento es emitido para Ecuador;
2. Especificar la vigencia del certificado, si no indica fecha de vigencia ni tampoco existe algún pronunciamiento o comunicado oficial por parte de la autoridad emisora, mediante el cual se establezca la vigencia de los CPF, la fecha de vigencia de dicho certificado en el Ecuador no será superior a veinte cuatro (24) meses, contados a partir de la fecha de expedición del certificado;

3. En el CPF o en sus anexos se debe detallar la información del laboratorio fabricante del ingrediente farmacéutico activo, del producto terminado, del acondicionador y del disolvente, según corresponda, y la fórmula de composición completa del producto terminado;
4. Cuando el producto biológico posea diferentes presentaciones comerciales con diferentes envases primarios, el CPF debe presentarse por cada presentación comercial;
5. En el caso de que el producto biológico contenga en su presentación comercial un dispositivo médico debe estar incluido en los anexos del Certificado de Producto Farmacéutico; y,
6. Debe estar apostillado o consularizado según corresponda, a excepción de aquel documento que se emita electrónicamente y pueda ser descargado, en formato PDF, directamente del portal web oficial de la autoridad emisora.

CAPÍTULO V DE LAS CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS PARA VACUNAS

Art. 21.- Para obtener el registro sanitario de una vacuna el solicitante debe cumplir con los requisitos contenidos en el Capítulo IV de la presente normativa tomando en consideración las siguientes especificaciones:

Consideraciones específicas para el módulo 1: Información administrativa e información de prescripción

1. Propietario de la vacuna a nivel internacional. Se debe declarar el nombre completo del propietario y los datos de la institución.
2. Para vacunas liofilizadas se debe declarar el nombre, dirección, teléfono y correo electrónico del productor del diluyente.
3. Responsable de la liberación de lotes del producto terminado, efectuada por el fabricante. Se debe declarar el nombre y cargo de la persona responsable de liberar los lotes de la vacuna.
4. Evaluación del riesgo para el medio ambiente. Incluir una evaluación de los posibles riesgos que debe representar la utilización y eliminación de la vacuna para el medio ambiente y la formulación de las propuestas respectivas, así como las indicaciones o advertencias a incluir en el etiquetado del producto.
5. Las vacunas importadas deben presentar el certificado de liberación de lote emitido por la Autoridad Sanitaria del país de origen del producto, o por la Autoridad Sanitaria de la Región encargada de su liberación. El certificado debe corresponder al lote que se hace referencia en la documentación de registro, según proceda.
6. Información acerca de los expertos. Debe enviarse declaración firmada de cada uno de los expertos encargados de la evaluación del producto, desde el punto de vista de calidad estudios no clínicos y estudios clínicos.

Consideraciones específicas para el módulo 3: Información de calidad

1. Información de los ingredientes farmacéuticos activos, misma que será suministrada de forma individual para cada antígeno que integre la vacuna:

Información general, materiales de partida y materias primas:

- a. Nombre o Denominación Común Internacional del ingrediente farmacéutico activo.
 - b. Fórmula estructural, molecular y masa molecular relativa (según aplique). En el caso de vacunas sintéticas o conjugadas, incluir la secuencia esquemática de aminoácidos, indicando sitios de glicosilación u otras modificaciones y masa molecular relativa.
 - c. Descripción y caracterización del ingrediente farmacéutico activo. Incluyendo propiedades fisicoquímicas y actividad biológica.
 - d. Descripción general de las materias primas. Para cada material de partida de origen biológico, empleados en la obtención o extracción del ingrediente farmacéutico activo, se debe incluir un resumen sobre la seguridad del material:
 - d.1. Cepa: Información sobre origen, número de pases, identificación, certificados analíticos, procesos de atenuación, obtención o construcción según el tipo de vacuna, estabilidad genética de la cepa.
 - d.2. Sistemas de bancos de células semilla/maestro/trabajo: Origen, identificación, caracterización, método de elaboración, certificados analíticos, determinación de agentes extraños, estabilidad, controles y frecuencia de los ensayos, definición del número de pases. En el caso de bancos celulares, demostrar que las características de las células se mantienen inalteradas en los pases empleados en la producción y sucesivos.
 - d.3. Huevos embrionados: Información sobre su origen, identificación, y certificados de calidad.
 - e. Descripción general de las materias primas. Considerando aquellas materias primas empleadas en el proceso de elaboración, de las cuales no deriva directamente el ingrediente farmacéutico activo, tales como medios de cultivo, suero fetal bovino, etc. Debe remitirse información general sobre fabricante(s), certificados de calidad, controles realizados. En el caso de materias primas de origen animal, describir origen, criterios de selección, transporte y conservación y remitir el certificado de disminución de riesgo de transmisión de agentes relacionados con Encefalopatía Espongiforme Animal, y otros que determine la Autoridad Sanitaria.
 - f. Certificados analíticos avalados por el fabricante y el solicitante del registro.
2. Para el proceso de fabricación del ingrediente farmacéutico activo, añadir lo siguiente:
- a. Presentar descripción del proceso de fabricación que incluya todas sus etapas:
 - a.1. Diagrama de flujo del proceso de fabricación, incluyendo los procesos intermedios.
 - a.2. Descripción del sistema de identificación de lotes. Definición de lote en cada etapa del proceso, e incluso cuando se realicen mezclas. Además remitir información correspondiente a la escala de fabricación y tamaño de los lotes.
 - a.3. Descripción del proceso de inactivación o de toxificación. Señalar los métodos utilizados y agentes utilizados, parámetros controlados y etapa de producción que realiza dichos procesos de las vacunas que apliquen.

- a.4. Descripción del proceso de purificación. Señalar el método utilizado, reactivos y materiales empleados, parámetros operacionales controlados y las especificaciones establecidas.
 - a.5. Descripción del proceso de conjugación. Señalar cuando aplique y cuando se haya realizado alguna modificación del ingrediente farmacéutico activo. Considerar además, que debe incluirse la información concerniente al origen y control de calidad del material de partida, utilizado para la obtención de la sustancia empleada como proteína transportadora.
 - a.6. Estabilización del ingrediente farmacéutico activo. Descripción de los pasos realizados para lograr la estabilización del ingrediente farmacéutico activo.
 - a.7. Descripción de los procedimientos establecidos para el reprocesamiento del ingrediente farmacéutico activo o cualquier producto intermedio, criterios y justificación empleados.
 - a.8. Procedimiento de llenado del ingrediente farmacéutico activo, controles del proceso, descripción del procedimiento para el envasado del ingrediente farmacéutico activo, controles realizados al proceso, criterios de aceptación, tipo de sistema envase - cierre empleado para el almacenamiento del principio activo, condiciones de almacenamiento y traslado, cuando proceda.
 - b. Control de los materiales.
 - c. Identificación de pasos críticos del proceso y controles realizados. Selección y justificación de las etapas críticas, abarcando desde la inoculación original hasta la obtención del principio activo, definiendo los parámetros operacionales o aspectos a controlar durante las etapas críticas incluyendo las especificaciones de calidad.
 - d. Validación del proceso de fabricación. Descripción de cambios. Información sobre los procedimientos de validación y evaluación de los procedimientos de manufactura, incluyendo el reprocesamiento, establecimiento de pasos críticos y criterios para establecer los límites de control de los pasos críticos.
3. Caracterización del ingrediente farmacéutico activo. Presentar datos que permitan determinar la estructura y características físico químicas, inmunológicas y biológicas del ingrediente farmacéutico activo.
 4. Descripción detallada de los estándares o materiales de referencia empleados y sus certificados analíticos.
 5. Información del Producto Terminado. Se debe presentar lo siguiente: Descripción del producto terminado, su composición detallando cada uno de los componentes, ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s), adyuvantes, conservadores, estabilizadores y excipientes, declarando la función de cada uno de ellos. En caso de productos liofilizados, se debe incluir además la descripción del diluyente y del sistema envase - cierre empleado para el diluyente.
 6. Desarrollo farmacéutico. Información sobre los estudios realizados para establecer la forma farmacéutica, formulación, proceso de fabricación y sistema envase - cierre de la vacuna a comercializar. Los estudios descritos en este punto son distintos de las pruebas de control de calidad de rutina que se realizan según las especificaciones del producto. Debe incluir los siguientes aspectos:

- a. Ingrediente farmacéutico activo. Compatibilidad con el resto de los componentes del producto terminado, entre ellos adyuvante, preservante, o estabilizadores, según corresponda.
 - b. Producto terminado. Desarrollo de la formulación, considerando la ruta de administración propuesta. Propiedades físico-químicas y biológicas, del producto, indicando los parámetros relevantes, del desarrollo del producto terminado.
 - c. Desarrollo del proceso de manufactura. Descripción de la selección y optimización del proceso de manufactura, particularmente de los aspectos críticos.
 - d. Justificación de la fórmula cuali-cuantitativa final.
7. Manufactura del producto terminado
- a. Fórmula del lote. Debe suministrarse la fórmula del lote de producción incluyendo un listado de todos los componentes.
 - b. Descripción del proceso de manufactura. Debe incluir todos los pasos del mismo e indicar los puntos en los que ocurre el ingreso de material al proceso. Identificar los pasos críticos y los puntos de control del proceso, productos intermedios y producto final.
 - c. Pruebas y criterios de aceptación desarrollados para establecer la identificación de los pasos críticos del proceso de manufactura y cómo fueron controlados.
 - d. Presentación de la documentación y resultados de los estudios de validación y evaluación de los procesos de manufactura, incluyendo los pasos críticos empleados. Es necesario además proveer información concerniente a la seguridad viral del producto, cuando proceda.
 - e. Descripción del sistema de identificación de lotes. Definición de lote en las etapas de llenado, liofilización (si aplica) y empaque.
8. Control de adyuvante, preservantes, estabilizantes y excipientes. Debe incluir lo siguiente:
- a. Información de las especificaciones de todas las sustancias empleadas en la formulación del producto terminado diferentes al ingrediente farmacéutico activo.
 - b. Descripción o referencia bibliográfica de los métodos empleados para el control de estas sustancias.
 - c. Validación de los procesos analíticos, información relacionada con los procedimientos analíticos usados para el control de las sustancias empleadas en la formulación del producto final.
 - d. Información de las sustancias empleadas en la formulación del producto final.
 - e. Información sobre la fuente, origen, descripción de las pruebas de calidad realizadas, especificaciones, determinación de agentes adventicios y seguridad viral.
 - f. Empleo de nuevos adyuvantes, preservantes, estabilizantes y excipientes. Cuando se emplee por primera vez en una vacuna de uso humano o para una nueva vía de administración, deberá suministrarse toda la información de fabricación, caracterización y control y los datos que soporten la seguridad establecidos en estudios no clínicos y clínicos en relación al ingrediente farmacéutico activo empleado.

9. Control del producto terminado:
 - a. Debe declararse las especificaciones del producto terminado.
 - b. Información sobre los procedimientos analíticos empleados para el control de calidad del producto terminado.
 - c. Información sobre la validación de los procedimientos analíticos del producto terminado, incluyendo datos experimentales.
 - d. Debe remitirse los protocolos de producción y control de al menos tres (3) lotes de producto terminado y un análisis de los resultados en términos de consistencia de producción.
 - e. Determinación y caracterización de impurezas según proceda, de acuerdo al método de fabricación de la vacuna sometida a registro sanitario.
 - f. Debe suministrarse la justificación de las especificaciones propuestas para el producto terminado.
 - g. Certificados analíticos avalados por el fabricante y el solicitante del Registro.
10. Suministrar la información concerniente a los estándares y materiales de referencia empleados en las pruebas de control del producto terminado y los certificados analíticos de dichos estándares y materiales de referencia.
11. Según el tipo de vacuna, se debe presentar como parte del protocolo del estudio de estabilidad, estudios adicionales que permitan conocer la estabilidad de la vacuna en etapas intermedias del método de manufactura que requieran temperaturas distintas a la temperatura de conservación, estudios a temperaturas de reto, termoestabilidad, estudio de estrés térmico (extremos alto y bajos de temperatura) u otros específicos, en al menos tres lotes; lo cual proveerá información para el manejo de excursiones de temperatura (ruptura de cadena de frío).
12. El protocolo resumido de producción y control de calidad, será remitido como parte de los requisitos del registro sanitario para su aprobación tanto para vacunas de fabricación nacional como extranjera. El contenido del protocolo resumido de producción y control debe cumplir con las pautas descritas en la Serie de Informes Técnicos de la Organización Mundial de la Salud o en las pautas propuestas por autoridades catalogadas por la OMS, dependiendo del proceso de manufactura del producto biológico. De presentarse cambios o modificaciones en el protocolo debe ser notificado a la Agencia para su aprobación.
13. Respecto a la información de las etiquetas y prospecto, el solicitante además de cumplir con los requisitos mencionados en el Capítulo XVI de la presente normativa, incluirá el distintivo de identificación del tipo de vacuna.

Consideraciones específicas para el módulo 4: Informes de estudios no clínicos

1. De los informes no clínicos:
 - 1.1. Informes Farmacológicos:
 - a.1. Estudios farmacodinámicos (inmunogenicidad de la vacuna).
 - a.2. Estudios farmacodinámicos de adyuvantes (si aplica).
 - 1.2. Informes Farmacocinéticos:
 - b.1. Estudios farmacocinéticos. Cuando aplique según el tipo de vacuna o cuando se empleen sustancias nuevas en la formulación del producto,

nuevas vías de administración o formas farmacéuticas que requieran de la evaluación farmacocinética respectiva.

1.3. Informes toxicológicos:

c.1. Toxicología general. Se requiere presentar información sobre:

- c.1.1. Diseño del estudio y justificación del modelo animal.
- c.1.2. Especies animales utilizadas, edad y tamaño de los grupos.
- c.1.3. Dosis, ruta de administración y grupos de control.
- c.1.4. Parámetros monitoreados.
- c.1.5. Tolerancia local.

c.2. Toxicología especial (cuando aplique). Se requiere presentar información sobre:

- c.2.1. Investigaciones inmunológicas especiales.
- c.2.2. Estudios de toxicidad en poblaciones especiales.
- c.2.3. Estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad, cuando aplique.
- c.2.4. Estudios de toxicidad reproductiva. Cuando se trate de vacunas a ser administradas en mujeres embarazadas o en edad fértil.

c.3. Deben remitirse los estudios toxicológicos correspondientes, cuando se hayan incorporado nuevas sustancias a la formulación (nuevos adyuvantes, estabilizadores, aditivos), cuando se trate de otras vías de administración de la vacuna o cuando se trate de nuevas combinaciones.

c.4. Se debe realizar la evaluación del posible "shedding" (excreción) del microorganismo (para las vacunas atenuadas).

Consideraciones específicas para el módulo 5: Informes de estudios clínicos

1. De los Informes de estudios clínicos:

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

- a.1. Estudios Fase I. Que informen acerca de la seguridad, tolerancia y reactogenicidad de la vacuna y provean información preliminar de inmunogenicidad. Dosis y vía de administración deben ser evaluadas con respecto a estos parámetros.
- a.2. Estudios Fase II. Deben demostrar la inmunogenicidad del o los componentes activos y seguridad en la población blanco. Deben definir la dosis óptima y el esquema de vacunación.
- a.3. Estudios Fase III. Que entreguen información adicional acerca de la eficacia de la vacuna para aplicaciones específicas y una definición más precisa de los efectos adversos asociados al uso del producto.

2. Dependiendo del tipo de vacuna podrán requerirse además de los estudios clínicos de inmunogenicidad, eficacia y reactogenicidad, la evaluación de la eliminación del microorganismo (shedding) en el caso de vacunas vivas, la interacción con otras vacunas y la interferencia con anticuerpos maternos.

3. Adyuvantes. Evidencia y soporte científico que justifique el uso del adyuvante, cuando aplique.

4. En el caso de vacunas elaboradas por nuevos productores y vacunas combinadas. Deben remitir la información correspondiente a estudio puente realizado para asegurar la no-inferioridad de la vacuna en evaluación con respecto a la vacuna de referencia, avalando la inmunogenicidad, reactogenicidad, seguridad y eficacia cuando aplique.
5. Interferencias con otras vacunas.

CAPÍTULO VI DE LAS CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS PARA ALÉRGENOS DE ORIGEN BIOLÓGICO

Art. 22.- Para obtener el registro sanitario de un alérgeno de origen biológico el solicitante debe cumplir con los requisitos contenidos en el Capítulo IV de la presente normativa tomando en consideración las siguientes especificaciones:

Consideraciones específicas para el módulo 3: Información de calidad

1. Información general del producto
 - a. Nombre del principio biológicamente activo (extracto alérgico), indicando el nombre científico del género y la especie, denominación o nombre común y características macroscópicas y microscópicas, cuando corresponda.
2. Producción y control de los materiales de partida e ingredientes farmacéuticos activos
 - 2.1. Descripción
 - a. Descripción clara del ingrediente farmacéutico activo, su nombre (incluyendo el organismo fuente del aislamiento, la cepa o cepas empleadas, la designación del clón para el caso de aquellos ingredientes farmacéuticos activos obtenidos por la vía del ADN recombinante), nombre químico u otros nombres que se le atribuyan.
 - b. La descripción debe incluir también, la fuente alérgica que da origen al ingrediente farmacéutico activo (ácaros, hongos, alimentos, mamíferos, pólenes, y otros), su nombre científico, género de la especie, nombre común, información sobre la recolección, pre-tratamiento y almacenamiento, suministrador de la fuente de obtención que da origen al ingrediente activo, así como las propiedades químicas y físicas de este.
 - c. Se debe presentar información sobre cualquier otro tipo de sustancia (inactiva) que acompañe o esté presente conjuntamente con la sustancia biológicamente activa.
 - d. Demostrar que no existe más del 1% de material extraño en el material de partida, salvo casos debidamente justificados.
 - e. Listado de los diferentes materiales alérgicos de partida utilizados en la elaboración del producto alérgico, en el cual se identifique el nombre y domicilio del proveedor del material alérgico de partida.

Dependiendo la fuente alérgica se debe presentar los siguientes requisitos:

Ácaros

- Demostrar que el cultivo de ácaros de una determinada especie, no posee más del 1% de ácaros pertenecientes a géneros diferentes, y no más del 5% de ácaros pertenecientes a otras especies del mismo género;
- Descripción del método utilizado para la identificación de ácaros contaminantes, para la inspección de los cultivos y la frecuencia con la que se realiza la misma;
- Descripción de la composición del material de partida que será posteriormente procesado (sólo ácaros o todo el cultivo de ácaros);
- Descripción del método de cultivo y la composición del medio de cultivo, declarándose cualquier sustancia de origen animal o humano que se utilice como parte de este.

Si se emplea material de origen humano o animal en el medio de cultivo se debe presentar: la justificación de su uso, la descripción del método de recolección, la validación de los métodos de eliminación o inactivación y métodos de control debidamente definidos y validados, para demostrar la ausencia del riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas.

Hongos o mohos

- Descripción de la o las cepas utilizadas;
- Descripción del método de cultivo, composición del medio y condiciones de cultivo;
- Descripción de la fuente del material alergénico, indicando las características morfológicas del material de partida (ejemplo: esporas y micelio, solo espora, solo micelio);
- Descripción de la identidad del cultivo siembra, límites y tipo de contaminantes admisibles; y,
- De emplearse cepas tóxicas conocidas por su capacidad de producir micotoxinas (ejemplo: aflatoxinas) u ocratoxinas, se debe presentar la justificación del uso de las mismas y la validación del cultivo en la cual se demuestra que no se producen micotoxinas u ocratoxinas.

Pólenes

- Descripción del método de recolección de los pólenes y de los ensayos utilizados para determinar el contenido de pólenes extraños, esporas, material vegetal extraño de la misma o de diferente especie y contaminación no relacionada;
- Examinación microscópica mediante la cual se determine que el contenido de pólenes de otras especies no supera el 1% de pólenes mixtos y 0,5% de un mismo polen; y,
- Recuento microscópico de partículas en el cual se demuestre que el contenido de esporas no excede el 1% y que la contaminación con partículas de origen vegetal que no sean pólenes no excede el 10%.

Material de origen animal

- Descripción de la especie animal a partir de la cual se obtiene el material alergénico de partida y el método de recolección utilizado;

- Descripción de la composición del material de partida (pelo, piel, saliva, fluido urinario);
- Certificado del estado de salud del animal a partir del cual se obtuvo el material alergénico de partida, emitido por un médico veterinario;
- Si el animal empleado es de la especie equina se debe demostrar que está inmunizado contra el tétano;
- Certificación que no se emplearon animales que fueron tratados con antiparasitarios u otros medicamentos, hasta pasado el tiempo necesario para que dicho producto y sus metabolitos sean eliminados totalmente del organismo; y,
- Descripción de las condiciones de conservación, mismas que deben asegurar que el proceso de descomposición post-mortem no afecta el epitelio.

Venenos de insectos

- Descripción de los métodos de recolección del veneno de los sacos de veneno de insectos, los cuales deben asegurar que el material obtenido sea de calidad apropiada.

Otros alérgenos

- Descripción de las especificaciones de los materiales de partida, tales como alimentos, harinas de cereales u otros;
- Descripción de la composición del material de partida, demostrando que no posee más de 1% de material extraño; y,
- De emplear un alimento como material de partida, debe indicarse la información de dicho alimento, tal como el nombre y lugar donde fue adquirido, o adjuntar la etiqueta o rótulo del envase del alimento. No se debe utilizar alimentos procesados.

2.2. Caracterización

- a. Debe incluirse la descripción de todos los ensayos que se efectúan para proceder a la caracterización de la sustancia activa con respecto a su identidad, pureza, potencia y estabilidad;
- b. Los valores de potencia se deben expresar en unidades de actividad biológica, siempre que sea posible, sin dar lugar a ambigüedades para evitar confusiones con otros sistemas de unidades;
- c. Se debe presentar la descripción y los resultados de los ensayos in vivo o in vitro relevantes (bioensayos) realizados por el fabricante sobre la referencia interna (RI), en caso de no existir una referencia internacional reconocida, para demostrar la potencia y la actividad de la sustancia activa;
- d. Los alérgenos individuales deben ser identificados usando la nomenclatura internacional establecida;
- e. Para aquellos casos en que no se disponga de referencias de identificación de alérgenos mayores, se debe demostrar la existencia de componentes alergénicos, empleando sueros humanos o los antisueros correspondientes, cuya especificidad debe ser determinada previamente, probándose que los mismos se corresponden con el material alergénico presente en el producto.
- f. La potencia de la referencia interna debe estar expresada en términos de unidades de actividad biológica;

- g. Demostración de la estabilidad en relación con la referencia interna, debidamente fundamentada;
- h. Justificación del método de ensayo seleccionado para la caracterización del ingrediente farmacéutico activo y determinación de los límites de aceptación del ensayo;
- i. En el caso que se utilicen anticuerpos específicos en ensayos inmunoquímicos o serológicos, se deben presentar las características de los mismos; y,
- j. Condiciones de almacenamiento y período de validez del material de referencia correspondiente.

Cuando el proceso productivo comience a partir de un extracto crudo o de otro producto intermedio, semielaborado o granel, serán aceptadas las especificaciones de identidad y calidad suministradas en forma de certificación por el proveedor de los mismos. El certificado debe definir la fuente del material alergénico de partida, el procedimiento de recolección, extracción, etc., y debe especificar la identidad y cantidad de los componentes alergénicos. La documentación debe incluir además, los ensayos y la frecuencia de ensayos realizados por el fabricante.

2.3. Descripción del proceso de producción

- a. Descripción paso a paso del proceso de producción del ingrediente farmacéutico activo (extracción, filtración, clarificación, concentración, fraccionamiento, purificación, esterilización, y otros), incluyendo un diagrama de flujo, señalando los pasos críticos del mismo;
- b. Descripción de los controles que se realizan en el producto intermedio, cuando aplique;
- c. Definición de lote de producción, indicando la composición cuali-cuantitativa y el tamaño del lote;
- d. Descripción de la referencia interna empleada para cada uno de los excipientes alergénicos (EAs), siempre y cuando no se disponga de una referencia internacional reconocida;
- e. Resultados analíticos de al menos tres (3) lotes consecutivos del producto terminado obtenidos con lotes diferentes del ingrediente farmacéutico activo, incluyendo los resultados analíticos correspondientes a la referencia interna;
- f. Determinación de los criterios de aceptación / rechazo y de reprocesos, para cada etapa del proceso de producción;
- g. Protocolo Resumido de Producción y Control de Lote; y,
- h. Descripción de los procedimientos utilizados para garantizar la cadena de frío, cuando aplique.

2.4. Información sobre el o los fabricantes

- a. Breve información sobre las operaciones que realiza cada parte involucrada en la producción del IFA, incluyendo un diagrama de flujo que permita seguir los pasos durante todo el proceso con los que están responsabilizados cada una de las partes; y,
- b. Listado completo de todas las sustancias que se fabrican o manipulan en las mismas áreas usadas para la producción del IFA, indicándose las bases (por

campaña, continuada) sobre las que se lleva a cabo la producción de estas sustancias y si las mismas son producidas utilizando el mismo equipamiento. Si este fuera el caso, se deben describir los procedimientos de limpieza del equipamiento utilizado, y los estudios de validación realizados al efecto.

2.5. De las materias primas auxiliares

- a. En los casos en que se trate de ingredientes (IFAs o excipientes) que no se encuentren descritos en una farmacopea oficial, se deben presentar:
 - Los ensayos que se realizan para el control de los mismos, incluyéndose los rangos de aceptación; y,
 - Descripción completa del método de comprobación analítica y el correspondiente certificado de comprobación.

3. Método de preparación del producto final

3.1. Fórmula de fabricación

- a. Descripción de la fórmula para la fabricación de un lote del producto terminado y especificar el tamaño de un lote de producción; y,
- b. Para el caso de productos liofilizados, se debe describir también lo referente a la solución disolvente de extractos.

3.2. Proceso de fabricación

- a. Descripción de las operaciones y controles que se realizan en el proceso de fabricación del producto terminado, en orden lógico;
- b. Diagrama de flujo del proceso de producción, haciendo referencia a los puntos críticos del mismo; y,
- c. Para el caso de productos liofilizados, se debe describir también lo referente a la solución disolvente de extractos.

4. Especificaciones de calidad del producto terminado

- a. La potencia estimada, derivada del ensayo de actividad alergénica total, debe ser no menor del 50% y no mayor del 200% de la potencia declarada;
- b. Prueba de identidad o composición en comparación con la referencia interna, mediante la determinación del perfil de proteínas o antígenos;
- c. Para los productos adsorbidos, se debe especificar, además, la actividad alergénica residual libre;
- d. Cuando se determine la potencia alergénica (UB/mL, u otras unidades de actividad alergénica), se podrá omitir el ensayo de contenido de proteínas totales. Caso contrario, se deber realizar el ensayo (con un criterio aceptación entre el 80 y el 120%); y,
- e. Validación de la metodología analítica. Cualquier extrapolación de los datos obtenidos producto de la validación de un método aplicado a un producto en particular, debe ser suficientemente documentada.

5. Estudios de estabilidad

- a. Resultado del análisis de tres (3) lotes consecutivos, como mínimo, los que deben ser obtenidos a partir de lotes de componentes activos diferentes;
- b. Se debe demostrar que no menos del 30% de la actividad alérgica declarada es mantenida al final del tiempo de estabilidad reivindicado;
- c. Cuando se presenten solamente los estudios de vida de estante, los mismos deben amparar como mínimo un periodo de validez de doce (12) meses;
- d. En los productos que requieren ser reconstituidos para su uso, deben brindarse los estudios de estabilidad con la propuesta de condiciones de almacenamiento y el tiempo de conservación una vez reconstituidos; y,
- e. Se deben presentar estudios de estabilidad que avalen el tiempo de validez y las condiciones de almacenamiento propuestas para el ingrediente farmacéutico activo y para los productos intermedios que requieran almacenamiento.

Consideraciones específicas para el Módulo 4: Informes de estudios no clínicos

La inocuidad de los productos alérgicos desde el punto de vista toxicológico, será evaluada de acuerdo a los lineamientos aplicables a otros productos de administración parenteral; a excepción de los productos alérgicos indicados en la realización de pruebas de punción cutánea.

Se deben incluir estudios de toxicología aguda para los productos destinados al diagnóstico por vía intradérmica, y toxicología subaguda (subcrónica) para aquellos dirigidos a la inmunoterapia.

1. Toxicología aguda

Resultados del examen anátomo-patológico macroscópico postmortem a dos especies de animales (ej.: ratones, curieles, ratas), a los cuales se les debe inyectar una dosis por Kg de peso corporal, 300 - 3000 veces superior a la dosis máxima para uso clínico. Reporte de la ganancia o pérdida de peso de los animales observados durante 1 o 2 semanas.

2. Toxicología subaguda

- a. Resultados del examen anátomo-patológico macroscópico postmortem a dos especies de animales (ej.: ratones, curieles, ratas), a los cuales se les inyectó una dosis de 1/10 a 1/20 veces la usada en el estudio de toxicología aguda. La administración se debe realizar diariamente durante 3-4 semanas, o alternativamente la inyección se realizará una vez a la semana. El período de administración se extenderá durante al menos 12 semanas; y,
- b. Resultados del examen histopatológico, cuando se requiera.

Consideraciones específicas para el Módulo 5: Informes de estudios clínicos

Por las características de estos productos, no se requiere, generalmente, información sobre el perfil farmacocinético, ni resultados de estudios farmacodinámicos (Fase I). No obstante, cualquier información que se tenga sobre estudios farmacológicos, se debe incorporar al expediente.

1. Ensayos clínicos

- a. Los ensayos clínicos se deben diferenciar por la indicación del alérgeno, ya sea con fines diagnóstico o terapéutico;
- b. El número de ensayos clínicos para establecer la eficacia terapéutica dependerá del tipo de extracto, la naturaleza de la enfermedad y la capacidad de los métodos de evaluación utilizados;
- c. Se deben presentar los resultados y resúmenes de los estudios clínicos de modo independiente, incluyendo también los no finalizados;
- d. Se deben incluir los informes finales con la descripción detallada de los principales aspectos del protocolo y los métodos analíticos utilizados, haciendo énfasis en el diseño de la investigación y el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas:
 - i. Características de la población estudiada.
 - ii. Criterios diagnósticos, de inclusión, de exclusión y salida del estudio bien definidos para la selección adecuada de la población en estudio.
 - iii. Resultados en términos de eficacia, con mediciones objetivas, independientemente de los resultados de la evaluación clínica y biológica, y otros criterios.
 - iv. Resultados clínicos y biológicos relativos a la seguridad, con información sobre la naturaleza y frecuencia de las reacciones adversas.
 - v. Evaluación estadística de los resultados.
 - vi. Presentación de los resultados clínicos y de laboratorio en forma de tablas.
 - vii. Discusión y conclusiones.
 - viii. Anexos.
 - ix. Datos individuales de los pacientes.
- e. Los estudios clínicos en productos biológicos de preparaciones de combinaciones de alérgenos o para los tratamientos combinados, deben demostrar el valor terapéutico de la combinación y las ventajas de esta preparación sobre el uso individual de cada uno de ingredientes, en la mayoría de los pacientes en los que se ha estudiado;
- f. Los esquemas de dosis recomendados deben ser avalados por los estudios realizados. En el caso de los niños, embarazadas y otras poblaciones especiales, se requiere de estudios en este tipo de pacientes.

1.1. Ensayos clínicos con productos para fines diagnósticos

Los ensayos clínicos con productos alergénicos para fines diagnósticos demostrarán que los extractos alergénicos utilizados son capaces de diagnosticar la alergia hacia el alérgeno en cuestión, con una sensibilidad y especificidad adecuada. Las pruebas diagnósticas son utilizadas para confirmar o excluir la presencia de anticuerpos IgE específicos.

La información que se presente en la solicitud de registro sanitario debe considerar los siguientes criterios:

- a. Realizar estudios abiertos, aleatorizados o no, controlados con un grupo de individuos no alérgicos.

- b. Emplear pruebas de provocación como “patrón oro”, solamente cuando las mismas no representen un riesgo injustificado para el paciente y cuando los resultados de las mismas sean debidamente confiables.
- c. Determinar la eficacia del diagnóstico por los valores de sensibilidad y especificidad.
- d. Estudiar un número de pacientes en ambos grupos, que permita determinar con suficiente precisión los valores de sensibilidad y especificidad prefijados como adecuados.
- e. Los ensayos permitirán definir el tamaño óptimo de la reacción (cut off) para considerar la prueba positiva, en cuanto a sensibilidad y especificidad (curva ROC).
- f. La prueba de punción cutánea con productos estandarizados, conjuntamente con la historia clínica, se considerará como un “patrón oro” para el resto de las pruebas de diagnóstico tanto *in vivo* como *in vitro*.

1.2. Ensayos clínicos con productos para fines terapéuticos

La información que se presente en la solicitud de registro sanitario debe considerar los siguientes criterios:

- a. El objetivo de estos estudios es demostrar el valor terapéutico del producto y establecer un esquema de dosis efectivo y seguro.
- b. El número de estudios necesarios para establecer la eficacia terapéutica dependerá del tipo de extracto, la naturaleza de la enfermedad, la confiabilidad de los métodos de evaluación, y otras variables relacionadas con el efecto terapéutico.
- c. Los resultados de los estudios presentados deben incluir un número de pacientes que sea suficiente para realizar el análisis estadístico de cada uno de los ensayos.
- d. La duración del estudio dependerá del propósito del ensayo y de la naturaleza del producto alergénico.
- e. En el caso de extractos de alérgenos conocidos internacionalmente, cuya composición y materiales de partida sean similares a los existentes en el mercado y cuando exista información de su efectividad terapéutica en la literatura científica internacional, se evaluará la factibilidad de realización de estudios clínicos de Fase II o III. En estas situaciones, se hará una valoración caso a caso.

CAPÍTULO VII DE LAS CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS PARA PRODUCTOS HEMODERIVADOS PROCESADOS

Art. 23.- Para obtener el registro sanitario de un producto hemoderivado procesado, el solicitante cumplirá con los requisitos contenidos en el Capítulo IV de la presente normativa y además presentará lo siguiente:

1. El Archivo Maestro del Plasma, el cual corresponde aquella documentación independiente y separada del expediente técnico que contenga toda la información pormenorizada sobre las características de todo el plasma humano empleado como

material de partida y/o materia prima para la fabricación de sustracciones o fracciones, componentes del excipiente e ingredientes farmacéutico(s) o principio(s) activo(s), que forman parte del hemoderivado.

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

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

1.1. Información sobre el origen del plasma:

- 1.1.1. Certificado de cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura o de estándares de calidad, para el procesamiento de obtención del plasma como ingrediente farmacéutico activo para la fabricación de hemoderivados, de los Hemocentros y Bancos de Sangre, que será emitida por la autoridad sanitaria del país de origen del plasma; en el caso de Ecuador se emitirá un informe de cumplimiento de los estándares de calidad nacionales o de referencia internacional conforme aplique, por parte de la ARCSA.
- 1.1.2. Información de los establecimientos de salud/servicios de sangre involucrados en el lote o lotes de fabricación, en los que se colecta, analiza, procesa y almacena la sangre o plasma los cuales deben incluir los siguientes documentos emitidos por la autoridad sanitaria del país de origen:
 - a. Permiso de funcionamiento, autorización, licencia sanitaria o su equivalente, emitido por la autoridad sanitaria del país de origen. En el Ecuador se presentará el permiso de funcionamiento y el licenciamiento, documentos que serán emitidos por la Agencia de Aseguramiento de la Calidad de los Servicios de Salud y Medicina Prepagada – ACCESS o quien ejerza sus competencias.
En el caso de que participen varios establecimientos en el procesamiento del plasma, debe presentarse los permisos de funcionamiento, autorización, licencia sanitaria o su equivalente de cada establecimiento.
 - b. Datos epidemiológicos actualizados sobre infecciones transmisibles por la sangre, según el país de donde provenga la materia prima. En Ecuador esta información será proporcionada por la instancia competente del Ministerio de Salud Pública a los establecimientos de salud/servicios de sangre involucrados en la colecta, análisis, procesamiento y almacenamiento de la sangre o plasma, cuando lo requieran.
 - c. Normativa aplicable del país de origen, en las cuales se establece los análisis de laboratorio para la sangre o plasma.
- 1.1.3. Descripción de los procesos de selección de los donantes, incluyendo los criterios de inclusión y exclusión de los donantes de sangre y plasma (plasmaféresis), de conformidad a la normativa internacional o normativa nacional aplicable.
- 1.1.4. Descripción del sistema de calidad y trazabilidad utilizado por el servicio de sangre que permita realizar el seguimiento de cada donación desde el

establecimiento de colecta de sangre y/o plasma hasta los productos terminados y viceversa.

1.2. Calidad y seguridad del plasma:

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

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

2. Contrato entre el fabricante de hemoderivados y/o el establecimiento que se ocupa del fraccionamiento o tratamiento del plasma por una parte, y los establecimientos de salud/servicios de sangre que colectan y analizan la sangre o plasma por otra parte; el contrato define las condiciones de interacción acordadas entre ellos.

3. Descripción y número de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos realizada al producto terminado (hemoderivados), incluyendo el número de muestras que conforman el pool, describir además si se realizaron estas pruebas a muestras individuales.
4. Certificado de liberación de lote del hemoderivado, emitido por la autoridad sanitaria del país de origen (país de importación).
Para el caso de Ecuador este documento será emitido por la Agencia Nacional de Regulación, Control Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez.
5. De los informes no clínicos y clínicos. Los estudios no clínicos y clínicos de hemoderivados deben cumplir con lo establecido en los módulos 4 y 5 descritos en el Capítulo IV de la presente normativa.

Art. 24.- Todos los productos biológicos que contengan algún componente derivado de plasma humano deben remitir el Archivo Maestro del Plasma correspondiente al plasma utilizado, como material de partida o materia prima.

Art. 25.- Las modificaciones realizadas posteriormente en el Archivo Maestro del Plasma deben ser notificadas a la ARCSA para su posterior aprobación como una modificación al registro sanitario, conforme el Capítulo XII de la presente normativa.

CAPÍTULO VIII DE LAS CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS

Art. 26.- Para obtener el registro sanitario de un producto biotecnológico el solicitante debe cumplir con los requisitos contenidos en el Capítulo IV de la presente normativa tomando en consideración las siguientes especificaciones:

Consideraciones específicas para el módulo 1: Información administrativa e información de prescripción

1. Carta emitida por el fabricante indicado el tipo de producto biotecnológico, si es innovador o biosimilar, con su respectiva justificación.
2. Declaración firmada de cada uno de los expertos encargados de la evaluación del producto, desde el punto de vista de calidad y ensayos clínicos.

Consideraciones específicas para el módulo 3: Información de calidad

1. Descripción general de cada material de partida de origen biológico empleado en la obtención o extracción del ingrediente farmacéutico activo, que incluya los diseños celulares biotecnológicos (sustratos celulares, sean o no recombinantes, incluidas las células primarias).
2. Descripción de la estructura química, secuencia de aminoácidos, variaciones post-transduccionales, características fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas.
3. Descripción del banco celular maestro y del banco celular de trabajo, utilizados en la fabricación del producto biotecnológico.
4. Caracterización del ingrediente farmacéutico activo. Se debe presentar los siguientes documentos:

- 4.1. Estructura primaria, indicando los sitios de modificaciones post-transduccionales.
 - 4.2. Estructuras secundaria, terciaria y cuaternaria.
 - 4.3. Masa molecular relativa.
 - 4.4. Comparación en la molécula producida y la molécula original.
 - 4.5. Caracterización de las formas resultantes de modificaciones post-transduccionales.
 - 4.6. Descripción y justificación para modificaciones realizadas en la molécula, postcultura, cuando aplique.
 - 4.7. Determinación de la actividad biológica.
 - 4.8. Determinación del grado de pureza.
 - 4.9. Datos sobre agregados.
 - 4.10. Determinación de las propiedades físico-químicas e inmunoquímicas.
5. Información del proceso de fabricación:
 - 5.1. Descripción completa de todo el proceso de fabricación, métodos de fabricación y sus controles durante el proceso, control del sustrato, controles críticos de los productos intermedios, validación del proceso de fabricación. Información sobre los pasos de fermentación, cosecha y purificación, cuando aplique.
 - 5.2. Presentar una relación de todos los materiales necesarios para fabricar el o los ingredientes farmacéuticos activos, identificando en qué parte del proceso se utiliza cada material. Se debe presentar información sobre la calidad y el control de dichos materiales. También se presentará información que demuestre que los materiales cumplen los estándares apropiados para su utilización prevista.
 - 5.3. Documentar el origen y la historia de los materiales de partida.
 - 5.4. Cuando se usen bancos celulares, debe demostrarse que las características de las células se han mantenido inalteradas, en los pasos empleados para la producción y posteriormente.
 - 5.5. Los materiales de siembra, los bancos celulares de los que se hayan obtenido, deben someterse a ensayos para comprobar que están libres de agentes extraños externos.
 - 5.6. Descripción del proceso de inactivación, agente empleado y método para verificar la efectividad del proceso, según aplique.
 6. Descripción detallada de los estándares y preparaciones de referencia empleados en la caracterización del producto.
 7. Información del producto terminado:
 - 7.1. Descripción y composición del producto terminado.
 - 7.2. Descripción del desarrollo farmacéutico:
 - 7.2.1. Se debe documentar la elección de los expedientes, especialmente en relación con sus funciones respectivas y su concentración.
 - 7.2.2. Debe justificarse cualquier sobredosificación en la formulación.
 - 7.2.3. En lo que respecta a las propiedades físico-químicas y biológicas, deben documentarse los parámetros que conciernan al comportamiento del producto terminado.
 - 7.3. Caracterización del ingrediente farmacéutico activo en el producto biológico terminado, siendo obligatorio la presentación de:

- 7.3.1. Estructuras Secundaria, Terciaria y Cuaternaria.
- 7.3.2. Determinación de la actividad biológica.
- 7.3.3. Determinación del grado de pureza.
- 7.3.4. Datos sobre agregados.
- 7.3.5. Determinación de las propiedades físico-químicas e inmunoquímicas.
- 7.4. Informe de los ensayos de la estabilidad que incluya la actividad biológica y la detección cuantitativa de productos que se degradan, así como las condiciones climáticas bajo las cuales se realizaron los ensayos.

Consideraciones específicas para el módulo 4: Informes de estudios no clínicos

1. De la información de los estudios no clínicos:
 - 1.1. Informe de resultados del estudio toxicológico:
 - 1.1.1. Toxicidad (aguda y crónica).
 - 1.1.2. Genotoxicidad, mutagenicidad, carcinogenicidad.
 - 1.1.3. Toxicidad reproductiva.
 - 1.1.4. Tolerabilidad.
 - 1.2. Informe de estudios farmacocinéticos.

Consideraciones específicas para el módulo 5: Informes de estudios clínicos

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

Art. 27.-El titular del registro sanitario debe declarar en la etiqueta si el producto biológico es un producto innovador o biosimilar.

CAPÍTULO IX DE LAS CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS PARA PRODUCTOS BIOSIMILARES

Art. 28.-Para que los productos biotecnológicos sean considerados como productos biosimilares, deben cumplir las siguientes condiciones que se adjuntarán a la solicitud de registro sanitario:

1. El producto biosimilar debe tener la misma vía de administración y concentración que el producto biotecnológico de referencia.
2. Debe presentar la documentación de respaldo en la cual describa las técnicas analíticas utilizadas para detectar diferencias entre el producto biológico a registrar y el producto biotecnológico de referencia.
3. El producto biotecnológico de referencia a emplear durante el desarrollo del biosimilar y transcurso de los estudios comparativos debe ser el mismo y cumplir con las consideraciones establecidas en el Art. 30 de la presente normativa.
4. Haber demostrado mediante evidencia su alto grado de similitud en términos de estructura, actividad biológica y eficacia, seguridad y perfil de inmunogenicidad, con el producto biotecnológico de referencia.

5. Un producto biológico que se encuentre debidamente registrado como biosimilar en el país, ya sea de fabricación nacional o importado, no será considerado como un producto biotecnológico de referencia.
6. Los estudios de comparabilidad entre el producto biosimilar y el producto biotecnológico de referencia deben ser realizados por el titular del producto y/o el laboratorio fabricante, o su delegado, o por instituciones especializadas y autorizadas para el efecto por autoridades catalogadas por la OMS, cumpliendo con los lineamientos establecidos en las guías de referencia internacional de la Organización Mundial de la Salud - OMS, Food and Drug Administration - FDA, o de la Agencia Europea de Medicamentos – EMA.
7. El producto biosimilar debe estar autorizado por una autoridad catalogada por la OMS o por el Programa de Precalificación de Medicamentos (PQP) de la OMS, y debe tener al menos un (1) año de comercialización en un país con una autoridad catalogada por la OMS, a excepción de aquellos casos que sean requeridos por la Autoridad Sanitaria Nacional, para los cuales el requisito será que sean fabricados en países que cuenten con una autoridad catalogada por la OMS.

Art. 29.- Para obtener el registro sanitario de un producto biosimilar, el solicitante debe cumplir con los requisitos contenidos en el Capítulo IV de la presente normativa, a excepción de los Módulos 4 y 5, correspondientes a estudios no clínicos y estudios clínicos, en los cuales se presentarán los siguientes documentos:

1. Estudios de caracterización fisicoquímica y biológica del ingrediente farmacéutico activo y del producto terminado, estudios de la actividad biológica, propiedades inmunoquímicas e impurezas en comparación con el producto biotecnológico de referencia, y el informe de dichos estudios, para poder demostrar que el producto biosimilar es comparable al producto biotecnológico de referencia, conforme lo establecido en las directrices científicas de la OPS/OMS, las Guías ICH, las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), o de otras autoridades catalogadas por la OMS.
2. Estudios de comparabilidad no clínica del biosimilar en comparación con el producto biológico de referencia, que incluya al menos los siguientes aspectos: toxicidad, estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos en al menos un modelo adecuado en animales, prueba de tolerancia local, estudios de inmunogenicidad; y, el informe de dichos estudios, conforme lo establecido en las directrices científicas de la OPS/OMS, las Guías ICH, las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), o de otras autoridades catalogadas por la OMS.
3. En circunstancias específicas, un estudio comparativo de eficacia clínica puede no ser necesario si se puede demostrar de manera sustentada y documentada, la similitud de las características fisicoquímicas y la actividad/potencia biológica del producto biosimilar y el producto biotecnológico de referencia y se puede evidenciar una eficacia y seguridad similares a partir de estos datos y datos comparativos de farmacocinética/farmacodinamia.

El alcance y la magnitud de los estudios clínicos dependerán de la magnitud de la incertidumbre residual sobre la biosimilaridad de los dos productos luego de realizar una caracterización estructural y funcional.

En caso de que el producto biosimilar no demuestre de manera sustentada y documentada su biosimilaridad con el producto biotecnológico de referencia, el solicitante debe presentar:

- 3.1. Estudios de comparabilidad clínica extendidos que contemple toda la información concerniente de: farmacocinética, farmacodinamia, estudios de seguridad y eficacia, y estudios de inmunogenicidad del producto biosimilar en comparación con el producto biotecnológico de referencia; y,
- 3.2. El informe de dichos estudios, conforme lo establecido en las directrices científicas de la OPS/OMS, las Guías ICH, las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), o de otras autoridades catalogadas por la OMS.
4. Plan de manejo de riesgos de conformidad con las Guías ICH E2E, aprobado por la autoridad reguladora del país de origen y/o del país donde se comercializa dicho producto biológico. El plan de gestión de riesgos del producto biosimilar se basa en la experiencia y los conocimientos adquiridos con el producto biotecnológico de referencia.
5. Declaración juramentada que estipule que el fabricante del producto biosimilar ha empleado el mismo producto biotecnológico de referencia durante el transcurso de sus estudios comparativos, indicando claramente el nombre del producto biotecnológico de referencia utilizado.

Art. 30.- Para la elección de un producto biotecnológico de referencia en un estudio de comparabilidad, se deben tomar en cuenta las siguientes consideraciones:

1. Debe estar autorizado por una autoridad catalogada por la OMS sobre la base de datos completos de calidad, seguridad y eficacia; además, puede o no contar con un registro sanitario emitido por la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria-ARCSA "Doctor Leopoldo Izquieta Pérez" o quien haga sus veces.
2. El producto biotecnológico de referencia debe haber sido comercializado al menos durante un (1) año en un país con una autoridad catalogada por la OMS, de modo que la demostración de similaridad con este producto, ponga de relevancia un cuerpo sustancial de datos aceptables respecto a su seguridad y eficacia.
3. El fabricante demostrará que es apropiado para sustentar la solicitud de autorización de comercialización del producto biosimilar.

CAPÍTULO X DE LAS CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS PARA MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA

Art. 31.- Para obtener el registro sanitario de medicamentos de terapia avanzada, el solicitante debe cumplir con los requisitos contenidos en el Capítulo IV de la presente normativa, tomando en consideración las siguientes especificaciones según el tipo de medicamento de terapia avanzada:

Consideraciones específicas para el módulo 3: Información de calidad

3.1. Consideraciones para todos los medicamentos de terapia avanzada

Debe proporcionarse una descripción del sistema de trazabilidad que el solicitante del registro sanitario propone establecer y mantener para garantizar que pueda seguirse el rastro de cada medicamento y sus materiales de partida y materias primas, incluidas todas las sustancias que entren en contacto con las células o los tejidos que contenga,

durante el abastecimiento, la fabricación, el empaquetado, el almacenamiento, el transporte y el suministro al hospital, institución o consulta privada en que vaya a utilizarse.

El sistema de trazabilidad será complementario y compatible con los requisitos que establezca el Instituto Nacional de Donación y Trasplante de órganos, tejidos y células (INDOT), o quien ejerza sus competencias.

Se debe presentar información de los establecimientos de salud/banco de tejidos y/o células involucrados en la obtención, procesamiento, almacenamiento y preservación de tejidos y/o células que posteriormente serán empleados en la fabricación de medicamentos de terapia avanzada. Se debe presentar el permiso de funcionamiento, autorización, licencia sanitaria o su equivalente, emitido por la autoridad sanitaria del país de origen. En el Ecuador, los bancos de tejidos y/o células deben contar con el permiso de funcionamiento vigente emitido por la Agencia de Aseguramiento de la Calidad de los Servicios de Salud y Medicina Prepagada – ACCESS o quien ejerza sus competencias, y con la acreditación vigente otorgada por el INDOT, o quien ejerza sus competencias.

3.2. Medicamentos de terapia génica

3.2.1. Medicamento de terapia génica que contenga una secuencia de ácido nucleico recombinante o un microorganismo o virus modificado genéticamente

El principio activo será la secuencia del ácido nucleico o el microorganismo o virus modificado genéticamente. El producto terminado será la secuencia de ácido nucleico o el microorganismo o virus modificado genéticamente, formulado en su envase inmediato final para su uso médico previsto. El producto terminado podrá combinarse con un dispositivo médico de uso humano.

En el caso de medicamentos que consistan en virus o vectores virales, los materiales de partida serán los componentes a partir de los cuales se obtiene el vector, es decir, la semilla maestra del vector viral o los plásmidos utilizados para transfectar las células empaquetadoras y el banco celular maestro de la línea celular empaquetadora.

En el caso de medicamentos que consistan en plásmidos, vectores no virales o microorganismos modificados genéticamente, excepto los virus o vectores virales, los materiales de partida serán los componentes utilizados para generar la célula encargada de la producción, es decir, el plásmido, la bacteria huésped y el banco celular maestro de las células microbianas recombinantes.

3.2.2. Medicamento de terapia génica que contenga células modificadas genéticamente

El principio activo serán células modificadas genéticamente por algún producto de los descritos en el numeral 3.2.1 de la presente sección. El producto terminado contendrá las células modificadas genéticamente, formuladas en el envase inmediato final para su uso médico previsto. El producto terminado podrá combinarse con un dispositivo médico de uso humano.

En el caso de células modificadas genéticamente, los materiales de partida serán los componentes utilizados para obtener las células modificadas genéticamente, es decir, las materias primas para producir el vector, el propio vector y las células humanas o animales. Las normas de correcta fabricación deben aplicarse a partir del sistema de banco utilizado para producir el vector.

3.2.3. Requisitos específicos para medicamentos de terapia génica

- a. Información acerca de todos los materiales de partida utilizados para fabricar el principio activo, incluidos los productos necesarios para la modificación genética de las células humanas o animales y, en su caso, del cultivo y la preservación subsiguientes de las células modificadas genéticamente, tomando en consideración la posible falta de etapas de purificación;
- b. En el caso de medicamentos que utilicen un microorganismo o un virus, se deben proporcionar los datos sobre la modificación genética, el análisis de la secuencia, la atenuación de la virulencia, el tropismo por tipos específicos de tejidos y células, la dependencia del ciclo celular del microorganismo o virus, la patogenicidad y las características genéticas de la cepa parental;
- c. Las impurezas relacionadas con el proceso y con el medicamento se deben describir en las secciones pertinentes del dossier, y en especial los virus contaminantes capaces de replicarse si el vector ha sido diseñado para no ser replicativo;
- d. En el caso de plásmidos, la cuantificación de las diversas formas de plásmido se debe llevar a cabo a lo largo del periodo de validez del medicamento;
- e. En el caso de células modificadas genéticamente, deben comprobarse sus características antes y después de la modificación genética, así como antes y después de cualquier procedimiento subsiguiente de congelación o almacenamiento.

En el caso de células modificadas genéticamente, además de los requisitos específicos para medicamentos de terapia génica, se aplicarán los requisitos de calidad para medicamentos de terapia celular somática y de productos de ingeniería tisular, descritos en la sección 3.3.

3.3. Medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular

El producto terminado estará constituido por el principio activo formulado en su envase inmediato para el uso médico previsto, y en su combinación final para medicamentos combinados de terapia avanzada. El principio activo estará compuesto por las células o los tejidos manipulados por ingeniería.

Las sustancias adicionales (como soportes, matrices, biomateriales, biomoléculas u otros componentes) que se combinan con las células manipuladas formando una parte integrante de ellas se considerarán materiales de partida, aunque no sean de origen biológico.

Los materiales utilizados para fabricar el principio activo (como los medios de cultivo y los factores de crecimiento) que en principio no van a formar parte del mismo se considerarán materias primas.

3.3.1. Requisitos específicos

Materiales de partida

- a. Información resumida sobre la donación y adquisición de tejidos y células humanos utilizados como materiales de partida, así como de los ensayos realizados sobre ellos. La donación y adquisición de tejidos y células humanos en el Ecuador debe contar con la autorización del Instituto Nacional de Donación y Trasplante de órganos, tejidos y células (INDOT) o quien ejerza sus competencias, de conformidad con lo dispuesto en la Ley Orgánica de Donación y Trasplante de Órganos, Tejidos y Células, y su reglamento;
- b. Si se mezclan poblaciones de células alogénicas, deben describirse las estrategias seguidas para obtener la mezcla y las medidas para garantizar la trazabilidad;
- c. La variabilidad potencial introducida mediante tejidos y células humanos o animales se abordará como parte de la validación del proceso de fabricación, de la caracterización del principio activo y del producto terminado, del desarrollo de ensayos, del establecimiento de especificaciones y de la estabilidad;
- d. En el caso de medicamentos a base de células xenogénicas, se deben presentar los datos de la fuente animal (como el origen geográfico, la explotación ganadera y la edad), los criterios específicos de aceptación, las medidas para prevenir y controlar infecciones en los animales donantes, ensayos para agentes infecciosos en los animales, incluyendo microorganismos transmitidos verticalmente y virus, y las pruebas de la adecuación de las instalaciones para animales;
- e. En el caso de medicamentos a base de células procedentes de animales modificados genéticamente, deben describirse las características específicas de las células respecto a la modificación genética; debe aportarse una detallada descripción del método de creación y de caracterización del animal transgénico;
- f. En caso de modificación genética de las células, debe aplicarse los requisitos técnicos especificados para los medicamentos de terapia génica (sección 3.2);
- g. Debe describirse y justificarse la estrategia de control de cualquier sustancia adicional (soportes, matrices, biomateriales, biomoléculas u otros componentes) que se combine con las células manipuladas genéticamente de las cuales forme parte integrante;
- h. En el caso de soportes, matrices y productos definidos como dispositivos médicos de uso humano, se debe presentar la información requerida para medicamentos de terapia avanzada que contengan dispositivos médicos (sección 3.4) para evaluar el medicamento combinado de terapia avanzada.

Proceso de fabricación

- a. Se debe validar el proceso de fabricación para garantizar la consistencia de lotes y del proceso, la integridad funcional de las células durante la fabricación y el transporte hasta el momento de la aplicación o administración, y el estado apropiado de diferenciación;
- b. Si las células han crecido directamente en el interior o sobre una matriz, un soporte o un dispositivo médico de uso humano, se debe presentar la información sobre la validación del proceso de cultivo celular en lo que respecta al crecimiento de las células, la función y la integridad de la combinación.

Estrategia de caracterización y control

- a. Se debe presentar la información pertinente sobre la caracterización de la población de células o mezclas de células en cuanto a su identidad, pureza (por ejemplo, agentes microbianos adventicios y contaminantes celulares), viabilidad, potencia, estudio del cariotipo, tumorigenicidad y adecuación para el uso terapéutico previsto; debe demostrarse la estabilidad genética de dichas células;
- b. Se debe presentar información cualitativa y, si es posible, cuantitativa de las impurezas relacionadas con el medicamento y con el proceso, así como de cualquier material capaz de introducir productos de degradación durante la producción; debe justificarse el nivel de cualificación de las impurezas;
- c. Debe justificarse, en cada caso, si no pueden llevarse a cabo determinados ensayos de liberación en el principio activo o el producto terminado, sino solo en productos intermedios clave o como ensayos durante el proceso;
- d. En el caso de que moléculas biológicamente activas (como factores de crecimiento o citocinas) estén presentes como componentes del producto celular, debe caracterizarse su impacto e interacción con otros componentes del principio activo;
- e. En el caso de que una estructura tridimensional forme parte de la función prevista, formarán parte de la caracterización de estos productos celulares el estado de diferenciación, la organización estructural y funcional de las células y, en su caso, la matriz extracelular generada; en caso necesario, la caracterización fisicoquímica debe complementarse mediante estudios preclínicos.

Excipientes

Se debe presentar información de sustento en los casos que existan datos acerca de las interacciones entre las células o los tejidos y los excipientes.

Estudios de desarrollo farmacológico

La descripción del programa de desarrollo debe contemplar la elección de los materiales y procesos, misma que debe sustentar la integridad de la población celular en la formulación final.

Materiales de referencia

Debe documentarse y caracterizarse un estándar de referencia pertinente y específico para el principio activo o el producto terminado.

3.4. Medicamentos de terapia avanzada que contengan dispositivos médicos

Se debe describir las características físicas y la eficacia del medicamento, así como los métodos de diseño del mismo. Se debe describir la interacción y compatibilidad entre los genes, células o tejidos y los componentes estructurales.

Para la parte celular o de tejido del medicamento combinado de terapia avanzada, se aplicarán los requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular (sección 3.3); y en el caso de las células modificadas genéticamente, se aplicarán los requisitos específicos a los medicamentos de terapia génica (sección 3.2), requisitos contemplados en el presente artículo.

El dispositivo médico de uso humano podrá ser parte integrante del principio activo. En el caso de que el dispositivo médico de uso humano se combine con las células en el

momento de la fabricación, la aplicación o la administración del producto terminado, se considerará parte integrante de este.

Se debe presentar la información relacionada con el dispositivo médico de uso humano (que sea parte integrante del principio activo o del producto terminado) pertinente para la evaluación del medicamento combinado de terapia avanzada. Dicha información debe incluir los siguientes elementos:

- a. Información sobre la selección y función previstas del dispositivo médico de uso humano y demostración de la compatibilidad de dicho producto con otros componentes del medicamento (estudios de Biocompatibilidad, basado en la Norma ISO 10993 o documento que lo sustituya);
- b. Certificado de Garantía de Calidad o Certificado de Conformidad, conforme lo dispuesto en la Resolución ARCSA-DE-026-2016-YMIH, a través de la cual se emite la “Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para el registro sanitario y control de dispositivos médicos de uso humano, y de los establecimientos en donde se fabrican, importan, dispensan, expenden y comercializan” o documento que la sustituya;
- c. Pruebas de que el dispositivo médico de uso humano cumple con el procedimiento relativo a la minimización de los riesgos de transmisión de las encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET) y las encefalopatías espongiiformes bovinas (EEB), cuando aplique; y,
- d. Certificado de cumplimiento de la Norma ISO 13485 o el Certificado de BPM del dispositivo médico, apostillado o consularizado, según corresponda.

Consideraciones específicas para el módulo 4: Informes de estudios no clínicos

4.1. Consideraciones para todos los medicamentos de terapia avanzada

Los requisitos del módulo 4 relativos a los ensayos farmacológicos y toxicológicos de los productos biológicos de uso humano pueden no ser apropiados dadas las propiedades estructurales y biológicas únicas y diversas de los medicamentos de terapia avanzada. Se debe considerar que en la descripción preclínica debe debatirse y justificarse el fundamento para el desarrollo preclínico y los criterios utilizados para elegir las especies y los modelos pertinentes (in vitro e in vivo). En el modelo animal elegido pueden incluirse animales inmunodeprimidos, con genes desactivados, humanizados o transgénicos. Se tendrá en cuenta el uso de modelos homólogos (como las células de ratón analizadas en ratones) o de imitación de enfermedades, sobre todo para los estudios de inmunogenicidad e inmunotoxicidad.

Debe establecerse la seguridad, conveniencia y biocompatibilidad de todos los componentes estructurales (como matrices, soportes y dispositivos médicos) y de cualquier sustancia adicional (como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, y sustancias químicas) presentes en el producto terminado. Se debe tener en cuenta sus propiedades físicas, mecánicas, químicas y biológicas.

4.2. Requisitos específicos para medicamentos de terapia génica

Se tendrá en cuenta el diseño y el tipo de medicamento de terapia génica al establecer la extensión y el tipo de estudios preclínicos necesarios para determinar el nivel apropiado de datos preclínicos de seguridad.

4.2.1. Farmacología

- a. Los estudios in vitro e in vivo de las acciones relacionadas con el uso terapéutico propuesto (es decir, los estudios farmacodinámicos de «prueba de concepto») se deben establecer con modelos y especies animales pertinentes diseñados para mostrar que la secuencia de ácido nucleico alcanza su objetivo (órgano o células diana) y cumple la función prevista (nivel de expresión y actividad funcional); en los estudios clínicos se debe establecer la duración de la función de la secuencia de ácido nucleico y la pauta posológica propuesta;
- b. Selectividad por la diana: si el medicamento de terapia génica se ha diseñado para tener una funcionalidad de destino selectiva o restringida, se deben presentar los estudios para confirmar la especificidad y la duración de la funcionalidad y actividad en las células y tejidos de destino.

4.2.2. Farmacocinética

- a. Los estudios de biodistribución deben incluir investigaciones sobre la persistencia, la eliminación y la movilización; también deben contemplar el riesgo de transmisión a la línea germinal;
- b. La evaluación del riesgo ambiental debe acompañarse con investigaciones sobre la diseminación y el riesgo de transmisión a terceros, salvo si se justifica debidamente en la solicitud en función del tipo de medicamento.

4.2.3. Toxicología

- a. Debe evaluarse la toxicidad del medicamento de terapia génica terminado; además, en función del tipo de medicamento, se tendrán en cuenta los ensayos individuales del principio activo y los excipientes, y debe evaluarse el efecto in vivo de los productos expresados relacionados con la secuencia de ácido nucleico no previstos para la función fisiológica;
- b. Los estudios de toxicidad por administración única podrán combinarse con los de farmacología de seguridad y los de farmacocinética (por ejemplo, para investigar la persistencia);
- c. Cuando se prevea la administración múltiple a seres humanos deben proporcionarse los estudios de toxicidad de administración repetida; el modo y la pauta de administración deben reflejar fielmente la posología clínica prevista; los estudios de toxicidad múltiple se deben considerar en los casos en los que la administración única pueda dar lugar a una funcionalidad prolongada de la secuencia de ácido nucleico en seres humanos; la duración de los estudios podrá ser mayor que la de los de toxicidad estándar en función de la persistencia del medicamento de terapia génica y de los riesgos potenciales previstos; en tal caso, dicha duración debe justificarse;
- d. Debe estudiarse la genotoxicidad; no obstante, solo se deben realizar estudios estándar de genotoxicidad cuando sean necesarios para estudiar una impureza específica o un componente del sistema de liberación;
- e. Debe estudiarse la carcinogenicidad; no se requerirán estudios estándar de carcinogenicidad en roedores; sin embargo, en función del tipo de producto,

- debe evaluarse el potencial tumorigénico en modelos pertinentes in vivo o in vitro;
- f. Toxicidad para la reproducción y el desarrollo: Deben proporcionarse estudios sobre los efectos en la fertilidad y en la función reproductiva en general, así como estudios de toxicidad embriofetal y perinatal y de transmisión a la línea germinal, salvo si se justifica debidamente en la solicitud en función del tipo de medicamento;
 - g. Estudios adicionales de toxicidad:
 - i. Estudios de integración: Deben proporcionarse para todo medicamento de terapia génica, a no ser que la falta de estos estudios esté científicamente justificada (por ejemplo, porque las secuencias de ácido nucleico no penetran en el núcleo de la célula); en el caso de medicamentos de terapia génica que no se supongan capaces de integración, solo se llevarán a cabo estudios de integración si los datos de biodistribución indican un riesgo de transmisión a la línea germinal,
 - ii. Inmunogenicidad e inmunotoxicidad: Deben estudiarse los efectos potencialmente inmunogénicos e inmunotóxicos.
- 4.3. Requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular
- 4.3.1. Farmacología
 - a. Los estudios farmacológicos primarios serán pertinentes para demostrar la prueba de concepto; debe estudiarse la interacción de los productos a base de células con el tejido adyacente;
 - b. Se debe establecer la cantidad de medicamento necesaria para lograr el efecto deseado/la dosis efectiva y, en función del tipo de medicamento, la frecuencia de la administración;
 - c. Deben tenerse en cuenta los estudios farmacológicos secundarios para evaluar los efectos fisiológicos potenciales no relacionados con el efecto terapéutico deseado del medicamento de terapia celular somática, del producto de ingeniería tisular o de sustancias adicionales, pues podrían secretarse moléculas biológicamente activas además de la proteína o proteínas de interés, o estas proteínas de interés podrían tener dianas no deseadas.
 - 4.3.2. Farmacocinética
 - a. No se requerirán estudios de farmacocinética convencionales para investigar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción; no obstante, se deben investigar parámetros como la viabilidad, la longevidad, la distribución, el crecimiento, la diferenciación y la migración salvo si se justifica debidamente en la solicitud en función del tipo de medicamento;
 - b. En el caso de medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular que produzcan biomoléculas activas sistémicamente, debe estudiarse la distribución, la duración y la magnitud de la expresión de dichas moléculas.
 - 4.3.3. Toxicología

- a. Debe evaluarse la toxicidad del producto terminado; se tendrán en cuenta los ensayos sobre cada principio activo, excipiente, sustancia adicional y cualquier impureza relacionada con el proceso;
- b. La duración de las observaciones podrá ser mayor que la de los estudios de toxicidad estándar y se tendrá en cuenta la vida útil prevista del medicamento, así como su perfil farmacodinámico y farmacocinético; en tal caso, la duración debe justificarse;
- c. No se requerirán estudios convencionales de carcinogenicidad y genotoxicidad, salvo los del potencial tumoral del medicamento;
- d. Deben estudiarse los posibles efectos inmunogénicos e inmunotóxicos;
- e. En el caso de medicamentos a base de células que contengan células animales, deben abordarse las cuestiones específicas de seguridad asociadas, como la transmisión a las personas de organismos patógenos xenogénicos.

Consideraciones específicas para el módulo 5: Informes de estudios clínicos

5.1. Consideraciones para todos los medicamentos de terapia avanzada

- 5.1.1. En los casos en que la aplicación clínica de los medicamentos de terapia avanzada requiera un tratamiento concomitante específico e implique procedimientos quirúrgicos, debe investigarse y describirse el procedimiento terapéutico completo. Durante el desarrollo clínico se debe presentar la información sobre la normalización y optimización de dichos procedimientos. Debe informarse sobre los productos sanitarios utilizados en los procedimientos quirúrgicos para aplicar, implantar o administrar el medicamento de terapia avanzada si esos productos pueden tener un impacto en la eficacia o seguridad de dicho medicamento. Se debe definir la experiencia específica que se exija para poder aplicar, implantar, administrar o realizar las actividades de seguimiento. En caso necesario, se debe presentar el plan de formación de los profesionales sanitarios sobre los procedimientos de uso, aplicación, implantación o administración de dichos medicamentos.
- 5.1.2. Dado que, por la naturaleza de los medicamentos de terapia avanzada, es posible que su proceso de fabricación cambie durante el desarrollo clínico, por lo cual podrán requerirse estudios adicionales para demostrar la comparabilidad.
- 5.1.3. Durante el desarrollo clínico deben tratarse los riesgos que surjan de agentes infecciosos potenciales o del uso de material derivado de fuentes animales, y deben tomarse medidas para reducir dicho riesgo.
- 5.1.4. Se deben realizar estudios de búsqueda de dosis a fin de definir la posología y la pauta de administración.
- 5.1.5. La eficacia de las indicaciones propuestas debe estar sustentada por los resultados pertinentes de estudios clínicos que utilicen variables principales de evaluación clínicamente significativas para el uso previsto. En determinadas condiciones clínicas podrán requerirse pruebas de la eficacia a largo plazo. Debe establecerse la estrategia para evaluar dicha eficacia.
- 5.1.6. Debe incluirse en el plan de gestión de riesgos una estrategia para el seguimiento a largo plazo de la seguridad y la eficacia.

5.1.7. En el caso de medicamentos combinados de terapia avanzada, los estudios de seguridad y eficacia se deben diseñar y realizar para el medicamento combinado en su conjunto.

5.2. Requisitos específicos para medicamentos de terapia génica

5.2.1. Estudios de farmacocinética humana

Los estudios de farmacocinética humana deben incluir los siguientes aspectos:

- a. Estudios de diseminación para determinar la excreción de los medicamentos de terapia génica;
- b. Estudios de biodistribución;
- c. Estudios farmacocinéticos del medicamento y de las moléculas de expresión del gen (como las proteínas expresadas o características genómicas).

5.2.2. Estudios de farmacodinámica humana

Los estudios de farmacodinámica humana deben contemplar la expresión y función de la secuencia de ácido nucleico tras la administración del medicamento de terapia génica.

5.2.3. Estudios de seguridad

Los estudios de seguridad deben contemplar los siguientes aspectos:

- a. La aparición de vectores capaces de replicarse;
- b. La aparición de cepas nuevas;
- c. El reagrupamiento de las secuencias genómicas existentes;
- d. La proliferación neoplásica por mutagénesis insercional.

5.3. Requisitos específicos para medicamentos de terapia celular somática

5.3.1. Medicamentos de terapia celular somática cuyo modo de acción se basa en la producción de biomoléculas activas definidas. En el caso de medicamentos de terapia celular somática cuyo modo de acción se base en la producción de biomoléculas activas definidas, se debe abordar, si es posible, el perfil farmacocinético de dichas moléculas (sobre todo su distribución, su duración y la magnitud de su expresión).

5.3.2. Biodistribución, persistencia e injerto a largo plazo de los componentes de medicamento de terapia celular somática. La biodistribución, la persistencia y el injerto a largo plazo de los componentes del medicamento de terapia celular somática se deben abordar durante el desarrollo clínico.

5.3.3. Estudios de seguridad. Los estudios de seguridad deben contemplar los siguientes aspectos:

- a. La distribución y el injerto tras la administración;
- b. El injerto ectópico;
- c. La transformación oncogénica y la fidelidad a la estirpe de la célula o el tejido.

5.4. Requisitos específicos para los productos de ingeniería tisular

5.4.1. Estudios farmacocinéticos

En los casos en que los estudios farmacocinéticos convencionales no sean pertinentes para los productos de ingeniería tisular, debe contemplarse durante el desarrollo clínico la biodistribución, la persistencia y la degradación de los componentes de dichos productos.

5.4.2. Estudios farmacodinámicos

Los estudios farmacodinámicos se deben diseñar según las especificidades de los productos de ingeniería tisular y se adaptarán a ellas. Se deben aportar los resultados de la prueba de concepto y la cinética del producto para obtener la regeneración, reparación o sustitución prevista. Se tendrán en cuenta los marcadores farmacodinámicos apropiados, relacionados con la función y la estructura previstas.

5.4.3. Estudios de seguridad

Los estudios de seguridad deben contemplar los siguientes aspectos:

- a. La distribución y el injerto tras la administración;
- b. El injerto ectópico;
- c. La transformación oncogénica y la fidelidad a la estirpe de la célula o el tejido.

CAPÍTULO XI DEL PROCEDIMIENTO PARA OBTENER EL REGISTRO SANITARIO

Art. 32.- Para obtener el registro sanitario por inscripción, se seguirá el siguiente procedimiento:

1. El usuario ingresará vía electrónica, a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) del Portal Web ECUAPASS o la plataforma informática que la ARCSA determine, el formulario de solicitud de inscripción de registro sanitario, tanto para productos de origen nacional como los de fabricación en el extranjero y seleccionará en el campo de "Tipo de inscripción" la opción "General";
2. El usuario debe adjuntar al formulario, en formato PDF, los requisitos que constan en el Capítulo IV con las especificaciones descritas en la presente normativa según el tipo de producto biológico.
En el caso que la VUE no permita adjuntar algún documento por la capacidad de almacenamiento del mismo, la información debe ser ingresada a través del sistema que la ARCSA desarrolle para dicho fin;
3. Una vez que el usuario ingrese el formulario de solicitud y los documentos adjuntos establecidos en la presente normativa sanitaria, la ARCSA o quien ejerza sus competencias, 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 obtención del registro sanitario conforme la normativa vigente de tasas. Esta revisión del formulario no corresponde al análisis de la documentación técnico legal ingresada por el usuario;
4. En caso que la revisión realizada no sea favorable, se devolverá el trámite al usuario por única vez para que subsane la observación en el término de cinco (5) días; de no realizarlo en el tiempo establecido o que no se subsane la observación,

- la solicitud reflejará el estado de "solicitud no aprobada" y se cancelará de forma definitiva el proceso;
5. En caso que la revisión realizada sea 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 su solicitud reflejará el estado de "solicitud no aprobada" y se cancelará de forma definitiva el proceso;
 6. La ARCSA o quien ejerza sus competencias, validará el pago realizado y generará la factura a nombre del solicitante del registro sanitario;
 7. La Agencia categorizará el nivel de riesgo del producto biológico y la complejidad del trámite clasificándolos como Alto, Medio o Bajo, conforme el instructivo que la ARCSA disponga para el efecto;
 8. La ARCSA o quien ejerza sus competencias, 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 producto biológico y la complejidad del trámite;
 9. 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;
 10. En el caso en que el análisis técnico - químico o de seguridad - eficacia contenga observaciones, se generará a través del sistema un único informe de objeciones que le autorizará al usuario a salvar las mismas por primera vez, en un término de treinta (30) días para productos biológicos de fabricación nacional y en un término de sesenta (60) días para productos biológicos de fabricación extranjera. En caso de no subsanar o no presentar una carta justificativa al informe de objeciones dentro del tiempo establecido, el proceso será cancelado definitivamente y debe iniciar una nueva solicitud;
 11. En el caso 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 de treinta (30) días para productos biológicos de fabricación nacional y un término de sesenta (60) días para productos biológicos de fabricación extranjera;
 12. Una vez recibidas las objeciones corregidas, si estas son favorables, se emitirá el respectivo certificado de registro sanitario, a través del sistema informático establecido por la Agencia. 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;
 13. En el caso en que las objeciones no hayan sido solventadas o no se hayan entregado en el tiempo establecido en la segunda oportunidad, el proceso se cancelará definitivamente. Se generará un informe de cancelación, el cual quedará registrado en el historial del proceso y notificado al solicitante por medio del sistema; y,
 14. La ARCSA podrá convocar a su Comité de Asesores Internos o Expertos Externos cuando así lo requiera en cualquier etapa del proceso de obtención de registro sanitario. El informe que emita el Comité de Asesores Internos o Expertos Externos servirá de insumo para el proceso de toma de decisiones regulatorias.

Art. 33.- En el plazo no mayor a un (1) año, contado a partir de la obtención del registro sanitario, y previo a la comercialización del producto biológico, el titular del registro sanitario debe presentar a la Agencia las etiquetas definitivas con la impresión del número de registro sanitario otorgado y el código de enlace al sitio web designado por la ARCSA para consulta de la información del prospecto digital (cuando aplique); el incumplimiento con lo antes requerido se sujetará a las sanciones establecidas en la Ley Orgánica de Salud u otras que sean aplicables. El código de enlace debe ser fácil de escanear a través de dispositivos móviles.

La presentación de las etiquetas definitivas debe ingresarse como una notificación al registro sanitario, de acuerdo a lo dispuesto en la Resolución ARCSA-DE-001-2019-JCGO a través de la cual se emite las "Directrices para realizar notificaciones al Registro Sanitario de Medicamentos en General y Productos Biológicos" o documento que la sustituya.

Art. 34.- Una solicitud de registro sanitario puede ser negada por las siguientes causas:

- a. La relación beneficio-riesgo no sea favorable;
- b. No se justifique suficientemente la eficacia terapéutica; o,
- c. Los datos e informaciones contenidos en la documentación de la solicitud de registro sanitario sean erróneos o incumplan la normativa vigente.

CAPÍTULO XII DE LA MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO

Art. 35.- Se debe obtener un nuevo registro sanitario siguiendo el procedimiento descrito en el Capítulo XI o Capítulo XIV de la presente normativa, según corresponda, cuando se presenten las siguientes variaciones respecto al producto biológico:

- a. Cambio de material de partida de origen biológico;
- b. Cambio de forma farmacéutica;
- c. Cambio de concentración del o los ingredientes farmacéuticos activos;
- d. Cambio del tipo de inscripción, de homologación a inscripción general, o viceversa;
- e. Cambio de la autoridad catalogada por la OMS con la cual se homologa el registro sanitario;
- f. Cambio en la fórmula de composición;
- g. Cambio o inclusión de una nueva indicación terapéutica en el producto biosimilar, la cual todavía no ha sido aprobada para el producto biotecnológico de referencia; y,
- h. Modificación o actualización de cepas en vacunas, u otras variaciones que afecten la calidad, seguridad y eficacia de la vacuna, excepto en el caso de vacunas de influenza estacional y vacunas contra el COVID-19.

Cuando se conceda un nuevo registro sanitario por alguno de los cambios antes mencionados, se anulará el registro sanitario anterior dentro del término de noventa (90) días, contados a partir de la emisión del nuevo registro sanitario; a excepción de aquellos casos en los cuales se haya autorizado un agotamiento de existencias, la anulación se realizará culminado el plazo autorizado para dicho agotamiento.

Art. 36.- No se requiere tramitar un nuevo registro sanitario para productos biológicos en las siguientes modificaciones:

- a. Cambio en la naturaleza del material de envase;
- b. Cambio del nombre del producto;
- c. Cambio del nombre o razón social del fabricante, del titular del producto, del solicitante/titular del registro sanitario, del acondicionador y/o del distribuidor;
- d. Cambio del titular del producto, del solicitante/titular del registro sanitario, o del laboratorio fabricante;
- e. Cambio de dirección, ciudad o país del fabricante del ingrediente farmacéutico activo, del producto terminado y/o del proveedor del ingrediente farmacéutico activo;
- f. Cambio de dirección, ciudad o país del solicitante/titular del registro sanitario, del titular del producto, del acondicionador y/o del distribuidor;
- g. Cambio del acondicionador y/o distribuidor;
- h. Inclusión o eliminación de laboratorio fabricante (sitio de fabricación), acondicionador y/o distribuidor;
- i. Cambio, aumento o disminución de las presentaciones comerciales;
- j. Variaciones en el periodo de vida útil del producto biológico;
- k. Cambio en las metodologías empleadas en el control de calidad, o en las especificaciones de las mismas;
- l. Cambio o inclusión de una nueva indicación terapéutica, a excepción del producto biosimilar que quiera modificar o incluir una nueva indicación terapéutica que todavía no ha sido aprobada para el producto biotecnológico de referencia, para lo cual se requerirá un nuevo registro sanitario;
- m. Cambio, inclusión o eliminación de una contraindicación;
- n. Modificación del Protocolo Resumido de Producción y Control;
- o. Actualización de cepas en vacunas de influenza estacional y vacunas contra el COVID-19, tomando como referencia las actualizaciones que realiza la Organización Mundial de Salud (OMS); y,
- p. Otras modificaciones en el producto biológico o en la información contemplada en el dossier del producto, que no consten en el Art. 35 de la presente normativa, conforme lo descrito en el instructivo que la ARCSA elabore para el efecto.

El titular del registro sanitario debe notificar a la ARCSA las modificaciones antes descritas, a través del formulario de solicitud de modificación de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) del Portal Web ECUAPASS o la plataforma informática que la ARCSA determine, indicando el tipo de modificación a realizar y adjuntando los requisitos técnicos y/o legales que respalden dicha modificación, conforme al instructivo que la Agencia elabore para el efecto, empleando como referencia las guías técnicas de las autoridades catalogadas por la OMS.

Art. 37.- Los titulares de los registros sanitarios de productos biológicos obtenidos mediante el proceso de homologación, en la solicitud de modificación deben adjuntar los mismos documentos técnicos y/o legales del producto biológico que respalden dicha modificación y que fueron presentados y aprobados por la autoridad catalogada por la OMS con la cual se homologó el registro sanitario o documento equivalente, el registro sanitario o documento equivalente homologable vigente y la carta de aprobación o

aceptación de la modificación. Sin embargo, será sujeto de evaluación únicamente el documento mediante el cual se evidencia la aprobación o aceptación de la modificación por parte de la autoridad catalogada por la OMS.

Art. 38.-Toda modificación relacionada con la calidad, seguridad y eficacia de un producto biológico importado debe ser aprobada o aceptada previamente por una autoridad catalogada por la OMS o por la autoridad competente en el país de origen del producto, a excepción de aquellas modificaciones cuyo impacto sea generado a nivel nacional, así como también aquellas actualizaciones solicitadas por la ARCSA como resultado de la farmacovigilancia.

En casos excepcionales debidamente justificados, la ARCSA aceptará que por el tipo de modificación el titular del registro sanitario presente únicamente la notificación de la modificación a la autoridad competente del país de origen de la misma.

Art. 39.-La ARCSA categorizará las modificaciones según la complejidad de las mismas en Alta, Media o Baja, conforme el instructivo que la ARCSA elabore para el efecto.

Art. 40.-El titular del registro sanitario de productos biológicos de fabricación nacional no podrá fabricar y comercializar productos biológicos que contemplen las modificaciones descritas en el Art. 36 de la presente normativa, sin la aprobación previa de las mismas por parte de la ARCSA.

El titular del registro sanitario de productos biológicos de fabricación extranjera no podrá importar y comercializar productos biológicos que contemplen las modificaciones descritas en el Art. 36 de la presente normativa, que afecten las etiquetas y/o prospecto del producto, sin la aprobación previa de las mismas por parte de la ARCSA.

Art. 41.-Para modificar el registro sanitario de un producto biológico, se seguirá el siguiente procedimiento:

1. El usuario ingresará vía electrónica, a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) del Portal Web ECUAPASS o la plataforma informática que la ARCSA determine, el formulario de solicitud de modificación del registro sanitario, tanto para productos de origen nacional como los de fabricación en el extranjero y seleccionará en el campo de "Tipo de inscripción", la opción "General" u "Homologación", según el tipo de registro sanitario obtenido inicialmente;
2. El usuario debe adjuntar al formulario, en formato PDF, los requisitos técnico y/o legales que respalden dicha modificación, conforme al instructivo que la Agencia elabore para el efecto, empleando como referencia las guías técnicas de las autoridades catalogadas por la OMS.

En el caso que la VUE no permita adjuntar algún documento por la capacidad de almacenamiento del mismo, la información debe ser ingresada a través del sistema que la ARCSA desarrolle para dicho fin;

3. Una vez que el usuario ingrese el formulario de solicitud y los documentos adjuntos que respalden dicha modificación, la ARCSA o quien ejerza sus competencias, 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 modificación del

- registro sanitario conforme la normativa vigente de tasas. Esta revisión del formulario no corresponde al análisis de la documentación técnico legal ingresada por el usuario;
4. En caso que la revisión realizada no sea favorable, se devolverá el trámite al usuario por única vez para que subsane la observación en el término de cinco (5) días; de no realizarlo en el tiempo establecido o que no se subsane la observación, la solicitud reflejará el estado de "solicitud no aprobada" y se cancelará de forma definitiva el proceso;
 5. En caso que la revisión realizada sea 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 su solicitud reflejará el estado de "solicitud no aprobada" y se cancelará de forma definitiva el proceso;
 6. La ARCSA o quien ejerza sus competencias, validará el pago realizado y generará la factura a nombre del titular del registro sanitario;
 7. La Agencia categorizará el nivel de riesgo del producto biológico y la complejidad del trámite clasificándolos como Alto, Medio o Bajo, conforme el instructivo que la ARCSA disponga para el efecto;
 8. La ARCSA o quien ejerza sus competencias, 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 producto biológico y la complejidad del trámite;
 9. 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;
 10. En el caso en que el análisis técnico - químico o de seguridad - eficacia contenga observaciones, se generará a través del sistema un único informe de objeciones que le autorizará al usuario a salvar las mismas por primera vez, en un término de treinta (30) días para productos biológicos de fabricación nacional y un término de sesenta (60) días para productos biológicos de fabricación extranjera. En caso de no subsanar dentro del tiempo establecido, el proceso será cancelado definitivamente y debe iniciar una nueva solicitud;
 11. En el caso 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 de treinta (30) días para productos biológicos de fabricación nacional y un término de sesenta (60) días para productos biológicos de fabricación extranjera;
 12. Una vez recibidas las objeciones corregidas, si estas son favorables, se emitirá el respectivo certificado de registro sanitario por modificación, a través del sistema informático 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;
 13. En el caso en que las objeciones no hayan sido solventadas o no se hayan entregado en el tiempo establecido en la segunda oportunidad, el proceso se cancelará definitivamente. Se generará un informe de cancelación, el cual quedará registrado en el historial del proceso y notificado al titular del registro sanitario por medio del sistema; y,

14. La ARCSA podrá convocar a su Comité de Asesores Internos o Expertos Externos cuando así lo requiera en cualquier etapa del proceso de modificación de registro sanitario. El informe que emita el Comité de Asesores Internos o Expertos Externos servirá de insumo para el proceso de toma de decisiones regulatorias.

CAPÍTULO XIII DE LA REINSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO

Art. 42.- El registro sanitario concedido podrá ser reinscrito previa solicitud suscrita por el titular del registro sanitario, a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) del Portal Web ECUAPASS o la plataforma informática que la ARCSA determine.

La solicitud de reinscripción debe ser ingresada con al menos noventa (90) días término de anticipación a la fecha de su vencimiento.

Art. 43.- Si el producto biológico durante su periodo de vigencia no hubiere sufrido cambios o modificaciones en su uso previsto, calidad, seguridad y eficacia, no hubiere sido objeto de alertas sanitarias o suspensión por parte de la autoridad sanitaria nacional y el titular del registro sanitario presenta la solicitud de reinscripción con al menos noventa (90) días término de anticipación a la fecha de vencimiento, la solicitud de reinscripción será automática, debiendo adjuntar únicamente los siguientes requisitos:

- a. Declaración juramentada aseverando que el producto a reinscribir no ha sufrido cambios o modificaciones no aprobados previamente por la ARCSA en su uso previsto, calidad, seguridad y eficacia, y que no ha sido objeto de alertas sanitarias o suspensión por parte de la autoridad sanitaria o autoridad competente, firmada por el representante legal o su delegado, debidamente legalizada; y,
- b. Registro sanitario homologable vigente, únicamente cuando el registro sanitario haya sido obtenido por el proceso de homologación.

Art. 44.- Si el producto biológico durante su periodo de vigencia hubiere sufrido cambios o modificaciones no aprobados previamente por la ARCSA en su uso previsto, calidad, seguridad y/o eficacia, hubiere sido objeto de alertas sanitarias o suspensión por parte de la autoridad sanitaria, o si el titular del registro sanitario ingresa la solicitud de reinscripción posterior del tiempo establecido en el artículo anterior, la reinscripción no se realizará automáticamente, debiendo presentar los siguientes requisitos, según corresponda:

- a. Registro sanitario o su equivalente del producto biológico emitido por la autoridad sanitaria correspondiente del país de origen (país de importación) o Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) vigente según el modelo de la OMS, emitido por la autoridad sanitaria competente del/de los país/países del/de los fabricantes del producto terminado o por la autoridad sanitaria competente del país en el cual se registró y se comercializa el producto biológico. El CPF debe cumplir con las consideraciones descritas en el Art. 20 de la presente normativa. Este requisito aplica únicamente para productos biológicos importados;
- b. Código del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigente del laboratorio farmacéutico nacional (para productos de fabricación nacional) o Código del registro del certificado de BPM vigente del laboratorio farmacéutico extranjero

- (para productos de fabricación extranjera), códigos que serán verificados internamente por la ARCSA;
- c. Certificados de análisis actualizados del/los ingrediente(s) farmacéuticos activo(s), del producto terminado y de los estándares empleados en la fabricación del producto biológico;
 - d. Declaración juramentada donde se indique que a la fecha de la solicitud de reinscripción el producto biológico no tiene ninguna objeción por parte de la autoridad sanitaria nacional, firmada por el representante legal o su delegado, debidamente legalizada. Este requisito aplica únicamente en los casos en los cuales el producto biológico hubiese sido objeto de una alerta sanitaria nacional o internacional, o de una suspensión por parte de la autoridad sanitaria nacional;
 - e. Los requisitos técnicos y/o legales que respalden la modificación realizada, conforme al instructivo que la Agencia elabore para el efecto. Este requisito aplica únicamente cuando el producto biológico ha tenido modificaciones no aprobadas previamente por la ARCSA en su uso previsto, calidad, seguridad y/o eficacia.

Art. 45.- Para obtener el registro sanitario por reinscripción, se seguirá el siguiente procedimiento:

1. El usuario ingresará vía electrónica, a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) del Portal Web ECUAPASS o la plataforma informática que la ARCSA determine, el formulario de solicitud de reinscripción del registro sanitario, tanto para productos de origen nacional como los de fabricación en el extranjero y seleccionará en el campo de "Tipo de inscripción", la opción "General" u "Homologación", según el tipo de registro sanitario obtenido inicialmente;
2. El usuario debe adjuntar al formulario, en formato PDF, los requisitos que constan en el Art. 43 o Art. 44 de la presente normativa, según corresponda.
En el caso que la VUE no permita adjuntar algún documento por la capacidad de almacenamiento del mismo, la información debe ser ingresada a través del sistema que la ARCSA desarrolle para dicho fin;
3. Una vez que el usuario ingrese el formulario de solicitud y los documentos adjuntos establecidos en la presente normativa sanitaria, la ARCSA o quien ejerza sus competencias, 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 la normativa vigente de tasas;
4. En caso que la revisión realizada no sea favorable, se devolverá el trámite al usuario para que subsane las observaciones. El usuario podrá subsanar las observaciones recibidas por parte de ARCSA las veces que sean necesarias hasta obtener una revisión favorable;
5. En caso que la revisión realizada sea 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 su solicitud reflejará el estado de "solicitud no aprobada" y se cancelará de forma definitiva el proceso, pudiendo ingresar una nueva solicitud;
6. La ARCSA o quien ejerza sus competencias, validará el pago realizado, generará la factura a nombre del titular del registro sanitario y emitirá el respectivo certificado de reinscripción del registro sanitario, a través del sistema informático establecido por la Agencia. Además se generará un informe de aprobación, el cual

quedará archivado en el dossier del producto y notificado al titular del registro sanitario por medio del sistema.

Art. 46.- Concluido el período de vigencia del registro sanitario, si el titular del registro sanitario no ha presentado la respectiva solicitud de reinscripción o la misma ha sido desistida o abandonada por un plazo mayor a seis (6) meses, el registro sanitario quedará definitivamente cancelado lo que lo inhabilita para la importación, exportación, fabricación y comercialización a nivel nacional del producto biológico autorizado bajo este certificado. La ARCSA iniciará el debido proceso administrativo sancionatorio de conformidad con la Ley Orgánica de Salud.

Si el titular del registro sanitario requiere importar, exportar, fabricar y/o comercializar a nivel nacional el producto biológico debe solicitar un nuevo registro sanitario.

CAPÍTULO XIV DE LA INSCRIPCIÓN POR HOMOLOGACIÓN

Art. 47.- Para fines de registro sanitario se entenderá a la inscripción por homologación, al reconocimiento oficial unilateral del registro sanitario o documento equivalente otorgado por una autoridad catalogada por la OMS y al reconocimiento oficial del registro sanitario o documento equivalente del producto biológico que se encuentre aprobado en el Programa de Precalificación de Medicamentos (PQP) de la OMS.

Art. 48.- Podrán acceder a un proceso por homologación para la obtención del registro sanitario únicamente los siguientes productos biológicos de uso humano:

- a. El producto biológico de uso humano que cuente con el certificado de registro sanitario o documento equivalente emitido por una autoridad catalogada por la OMS y se comercialice en el país de dicha agencia; y,
- b. El producto biológico de uso humano que se encuentre aprobado en el Programa de Precalificación de Medicamentos (PQP) de la OMS.

Art. 49.- Las autoridades que podrán acceder al proceso de homologación serán todas aquellas autoridades que consten en la lista de autoridades catalogadas por la OMS y publicadas en su página oficial.

Art. 50.- Para la obtención del registro sanitario por el proceso de homologación, el solicitante del registro sanitario presentará una solicitud individual a la ARCSA o quien ejerza sus competencias, por cada forma farmacéutica, por cada concentración del ingrediente farmacéutico activo y por cada dosis del producto terminado, a través del formulario de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) del Portal Web ECUAPASS o la plataforma informática que la ARCSA determine. El formulario debe ser completado conforme el instructivo que la Agencia dispone para el efecto.

Art. 51.- Al formulario de solicitud se adjuntará el mismo dossier del producto biológico, organizado conforme lo establecido en el Documento Técnico Común de la ICH, que fue presentado y aprobado por la autoridad catalogada por la OMS con la cual se homologará el registro sanitario o documento equivalente, o el mismo dossier del producto biológico aprobado por el Programa de Precalificación de Medicamentos de la

OMS. Sin embargo, serán objeto de evaluación por parte de la ARCSA, o quien ejerza sus competencias, para la obtención del registro sanitario los siguientes requisitos:

1. Constitución de la compañía en el Ecuador. Cuando la razón social es una persona jurídica: Número de RUC, el nombramiento vigente del representante legal o poder inscrito en el Registro Mercantil será verificado en la base de datos de la instancia administrativa competente. Cuando la razón social es una persona natural: Número de RUC y número de cédula de identidad;
2. Autorización vigente del titular del producto para solicitar el registro sanitario en el país, debidamente suscrita y legalizada conforme la normativa del país de origen del titular del producto. El titular del producto solo podrá emitir la autorización a un único solicitante en el país;
3. Número de permiso de funcionamiento vigente del establecimiento farmacéutico del solicitante del registro sanitario, el cual será verificado internamente por la ARCSA;
4. Certificado de registro sanitario o su equivalente, o Certificado de Producto Farmacéutico (CPF), los cuales deben estar vigentes y ser emitidos por una autoridad catalogada por la OMS, siempre y cuando el producto haya sido registrado como un producto biológico en el país con el cual se homologa. De tratarse de un producto biológico aprobado en el PQP se debe presentar el registro sanitario o documento equivalente emitido por la autoridad competente del país de origen del producto.

La Autoridad Sanitaria Nacional o su delegado podrá establecer excepciones debidamente motivadas para aquellos productos que no hayan sido registrados como productos biológicos en el país con el cual se homologa. El CPF debe cumplir con las consideraciones descritas en el Art. 20 de la presente normativa;

5. Declaración juramentada de uniformidad del producto, apostillada o consularizada, emitida por el fabricante y/o titular del producto, en la que se declare que todos los aspectos de calidad y seguridad del producto biológico, son esencialmente los mismos a los aprobados por una autoridad catalogada por la OMS o por el PQP de la OMS. 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;
6. Informe público de evaluación realizado al dossier del producto biológico;
7. Modelos de etiquetas para cada presentación comercial de los envases primario y secundario con los que se comercializará el producto en el país, las mismas que deben estar redactadas en idioma castellano y en caracteres claramente legibles e indelebles, y contener la información descrita en el Capítulo XVI de la presente normativa. Los modelos de las etiquetas deben adjuntarse en formato PDF, no deben ser copias, imágenes o escaneos;
8. El prospecto dirigido al usuario debe estar redactado en idioma castellano, con caracteres claramente legibles e indelebles, y debe contener la información descrita en el Capítulo XVI de la presente normativa. El prospecto debe adjuntarse en formato PDF, no debe ser copia, imagen o escaneo;
9. Estudios de estabilidad natural a tiempo real y estudios de estabilidad acelerada para el ingrediente farmacéutico activo y producto terminado, en conformidad con lo establecido en las directrices científicas de la OPS/OMS, las Guías ICH, las

- directrices de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), o de otras autoridades catalogadas por la OMS;
10. Resumen de las Características del Producto (RCP) o ficha técnica farmacológica, de acuerdo al instructivo que la ARCSA disponga para el efecto;
 11. Plan de manejo de riesgos, que incluya especificaciones de seguridad del producto, plan de farmacovigilancia y plan de minimización de riesgos, de conformidad con las Guías ICH E2E; y,
 12. Código del registro del certificado de BPM vigente del laboratorio farmacéutico extranjero (para productos de fabricación extranjera), código que será verificado internamente por la ARCSA. Si son varios laboratorios fabricantes los que intervienen en el proceso de producción del producto biológico, 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 producto biológico 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.

Art. 52.- Los documentos legales emitidos por autoridades extranjeras deben estar debidamente apostillados o consularizados según corresponda, a excepción de aquellos documentos que se emitan electrónicamente y puedan ser descargados, en formato PDF, directamente del portal web oficial de la autoridad emisora.

Art. 53.- Los documentos técnicos y los documentos legales deben presentarse en idioma castellano o inglés. En el caso de que la documentación del producto importado esté en idioma diferente al castellano o inglés, la traducción debe ser realizada por un traductor titulado y/o por centros autorizados para el efecto y debe mantener consistencia con el documento original.

Art. 54.- Para obtener el registro sanitario por homologación, se seguirá el siguiente procedimiento:

1. El usuario ingresará vía electrónica, a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) del Portal Web ECUAPASS o la plataforma informática que la ARCSA determine, el formulario de solicitud de inscripción de registro sanitario y seleccionará en el campo de "Tipo de inscripción" la opción "Homologación";
2. El usuario debe adjuntar al formulario, en formato PDF, los requisitos que constan en el Art. 51 de la presente normativa.
En el caso que la VUE no permita adjuntar algún documento por la capacidad de almacenamiento del mismo, la información debe ser ingresada a través del sistema que la ARCSA desarrolle para dicho fin;
3. Una vez que el usuario ingrese el formulario de solicitud y los documentos adjuntos establecidos en la presente normativa sanitaria, la ARCSA o quien ejerza sus competencias, 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 obtención del registro sanitario conforme la normativa vigente de tasas. Esta revisión del formulario no corresponde al análisis de la documentación técnico legal ingresada por el usuario;

4. En caso que la revisión realizada no sea favorable, se devolverá el trámite al usuario por única vez para que subsane la observación en el término de cinco (5) días; de no realizarlo en el tiempo establecido o que no se subsane la observación, la solicitud reflejará el estado de "solicitud no aprobada" y se cancelará de forma definitiva el proceso;
5. En caso que la revisión realizada sea 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 su solicitud reflejará el estado de "solicitud no aprobada" y se cancelará de forma definitiva el proceso;
6. La ARCSA o quien ejerza sus competencias, validará el pago realizado y generará la factura a nombre del solicitante del registro sanitario;
7. La Agencia categorizará el nivel de riesgo del producto biológico y la complejidad del trámite clasificándolos como Alto, Medio o Bajo, conforme el instructivo que la ARCSA disponga para el efecto;
8. La ARCSA o quien ejerza sus competencias, realizará el análisis técnico - químico y seguridad – eficacia de la documentación ingresada. El tiempo del análisis del proceso por parte de la ARCSA dependerá del nivel de riesgo sanitario del producto biológico y la complejidad del trámite;
9. En el caso que los informes del análisis técnico - químico y de seguridad – eficacia de la documentación evaluada, 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;
10. En el caso en que el análisis técnico - químico o de seguridad - eficacia contenga observaciones, se generará a través del sistema un único informe de objeciones que le autorizará al usuario a salvar las mismas por primera vez en un término de sesenta (60) días. En caso de no subsanar dentro del tiempo establecido, el proceso será cancelado definitivamente y debe iniciar una nueva solicitud;
11. En el caso 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 de sesenta (60) días;
12. Una vez recibidas las objeciones corregidas, si estas son favorables, se emitirá el respectivo certificado de registro sanitario, a través del sistema informático establecido por la Agencia. Además se generará un informe de aprobación, el cual quedará archivado en el dossier del producto;
13. En el caso en que las objeciones no hayan sido solventadas o no se hayan entregado en el tiempo establecido en la segunda oportunidad, el proceso se cancelará definitivamente. Se generará un informe de cancelación, el cual quedará registrado en el historial del proceso y notificado al solicitante por medio del sistema;
- y,
14. La ARCSA podrá convocar a su Comité de Asesores Internos o Expertos Externos cuando así lo requiera en cualquier etapa del proceso de obtención de registro sanitario. El informe que emita el Comité de Asesores Internos o Expertos Externos servirá de insumo para el proceso de toma de decisiones regulatorias.

Art. 55.- En el plazo no mayor a un (1) año, contado a partir de la obtención del registro sanitario, y previo a la comercialización del producto biológico, el titular del registro sanitario debe presentar a la Agencia las etiquetas definitivas con la impresión del número de registro sanitario otorgado y el código de enlace al sitio web designado por

la ARCSA para consulta de la información del prospecto digital (cuando aplique); el incumplimiento con lo antes requerido se sujetará a las sanciones establecidas en la Ley Orgánica de Salud u otras que sean aplicables. El código de enlace debe ser fácil de escanear a través de dispositivos móviles.

La presentación de las etiquetas definitivas debe ingresarse como una notificación al registro sanitario, de acuerdo a lo dispuesto en la Resolución ARCSA-DE-001-2019-JCGO a través de la cual se emite las "Directrices para realizar notificaciones al Registro Sanitario de Medicamentos en General y Productos Biológicos" o documento que la sustituya.

Art. 56.- 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 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.

Art. 57.- Los registros sanitarios solicitados empleando el proceso de homologación, se emitirán en un plazo de tres (3) meses, descontando el tiempo de respuesta de los regulados a las observaciones emitidas durante el proceso, siempre y cuando cumplan con todos los requisitos establecidos en el Art. 51 de la presente normativa.

Art. 58.- Para aquellos productos provenientes de países cuyos estudios de estabilidad no se han realizado para las condiciones climáticas de Zona IV (según clasificación de ICH para estudios de estabilidad), la vida útil del producto biológico a inscribirse por homologación será definida por la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, o quien ejerza sus competencias.

En caso que el solicitante o el titular de registro sanitario solicite una vida útil mayor a la propuesta por ARCSA, debe presentar los estudios de estabilidad correspondientes que respalden el tiempo de vida útil propuesto, así como las condiciones de almacenamiento para el Ecuador.

Art. 59.- Los productos biológicos que hayan obtenido en su país de origen el registro sanitario o documento equivalente por procesos "fast track" o por trámites "simplificados", que les otorga una autorización de comercialización condicional o temporal; no podrán solicitar la homologación del registro sanitario en Ecuador. En estos casos, los solicitantes deben ingresar la solicitud de registro sanitario por el proceso de inscripción general, cumpliendo con todos los requisitos descritos en la normativa vigente. La ARCSA constatará con la Agencia Regulatoria del país emisor del Certificado de Producto Farmacéutico, el proceso por el cual se obtuvo el registro sanitario o documento equivalente del producto biológico.

CAPÍTULO XV DE LA CANCELACIÓN VOLUNTARIA DEL REGISTRO SANITARIO

Art. 60.- El titular del registro sanitario de productos biológicos podrá solicitar de forma voluntaria la cancelación de sus registros sanitarios presentando los siguientes requisitos en formato PDF:

1. Solicitud de cancelación voluntaria del registro sanitario, de conformidad con el formato establecido en el instructivo que la ARCSA elabore para el efecto. La solicitud de cancelación debe indicar el o los números del registro sanitario de los productos biológicos que van a ser cancelados y el motivo de la cancelación voluntaria;
2. Nombramiento del titular del registro sanitario; y,
3. Estrategia de retiro de mercado, de conformidad con el instructivo que la Agencia dispone para el efecto.

Art. 61.- Para solicitar la cancelación voluntaria se seguirá el siguiente procedimiento:

1. Ingresar los requisitos establecidos en el artículo anterior mediante el Sistema de Gestión Documental (Quipux) hasta que la ARCSA implemente la plataforma informática para dicho fin;
2. La ARCSA revisará la solicitud en un término de sesenta (60) días, contados a partir del ingreso de la solicitud;
3. De tener un criterio favorable la Agencia procederá con la cancelación del registro sanitario;
4. 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.

La solicitud de cancelación voluntaria no tendrá costo.

CAPÍTULO XVI DE LAS ETIQUETAS, PROSPECTO Y RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Art. 62.- Las etiquetas del envase primario, secundario y del disolvente, según corresponda, deben estar redactadas en idioma castellano con caracteres claramente legibles e indelebles y deben contener como mínimo la siguiente información:

Envase secundario:

- a. Nombre comercial del producto biológico;
- b. Denominación Común Internacional (DCI) cuando corresponda o nombre del ingrediente farmacéutico activo cuando no exista DCI;
- c. Especificar si el producto biotecnológico es innovador o biosimilar, cuando aplique;
- d. Concentración, potencia o título viral, según corresponda;
- e. Número de dosis por vial (para presentación multidosis), según corresponda;
- f. Número de unidades de la forma farmacéutica;
- g. Vía de administración;
- h. Número de lote;
- i. Fórmula cuali-cuantitativa del o los ingredientes farmacéuticos activos en unidades biológicas con su equivalencia en unidades de peso. Incluyendo la lista de los excipientes;
- j. Forma farmacéutica del producto;

- k. Contenido del envase expresado en unidades del Sistema Internacional de unidades de medida, conforme el formato que mantenga cada titular del registro sanitario;
- l. Condiciones de almacenamiento o conservación;
- m. Soluciones utilizadas para reconstituir, cuando aplique;
- n. Instrucciones de preparación y modo de empleo, en el caso que la información sea muy extensa se podrá hacer referencia al prospecto;
- o. Nombre del laboratorio fabricante, ciudad y país del mismo;
- p. En caso de productos acondicionados por una firma distinta al fabricante del producto terminado, debe declararse el nombre, ciudad y país de cada uno, indicando su condición de participación;
- q. Fecha de elaboración y expiración en formato mes/año;
- r. Número de registro sanitario, en el caso de tratarse de una etiqueta armonizada que contemple los registros sanitarios de otros países, debe especificarse el número de registro sanitario en el Ecuador;
- s. Modalidad de venta;
- t. Advertencia general: "Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y vigilancia médica";
- u. Advertencias adicionales de acuerdo al o a los ingredientes farmacéuticos activos del producto, en el caso que la información sea muy extensa se podrá hacer referencia al prospecto;
- v. En caso de que el producto haya resultado teratogénico, para alguna de las especies animales contempladas en los estudios preclínicos toxicológicos, la advertencia: "Contraindicado en el embarazo o cuando se sospeche su existencia"; y,
- w. Código de enlace al sitio web designado por la ARCSA para consulta de la información del prospecto digital, cuando aplique.

Envase primario:

- a. Nombre comercial del producto biológico;
- b. Denominación Común Internacional cuando corresponda o nombre del ingrediente farmacéutico activo cuando no exista DCI;
- c. Contenido del o los ingredientes farmacéuticos activos por dosis o volumen;
- d. Contenido del envase expresado en unidades del Sistema Internacional de unidades de medida, conforme el formato que mantenga cada titular del registro sanitario;
- e. Dosis o número de dosis por vial (para presentación multidosis), según corresponda;
- f. Fórmula cuali-cuantitativa en unidades biológicas con su equivalencia. Se puede excluir los excipientes cuando el envase es muy pequeño;
- g. Vía de administración;
- h. Nombre del fabricante;
- i. Número o código de lote;
- j. Condiciones de almacenamiento o conservación;
- k. Fecha de elaboración y expiración en formato mes/año;
- l. Número de registro sanitario, en el caso de tratarse de una etiqueta armonizada que contemple los registros sanitarios de otros países, debe especificarse el número de registro sanitario en el Ecuador; y,

- m. En caso de que el producto haya resultado teratogénico, para alguna de las especies animales contempladas en los estudios preclínicos toxicológicos, la advertencia: "Contraindicado en el embarazo o cuando se sospeche su existencia".

Los productos biológicos que cuenten con una cuna, un segundo blíster u otro envase mediato (envase que cubre al envase primario, pero que no corresponde al envase secundario) deben contener la siguiente información en su envase mediato:

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

Disolvente:

- a. Nombre del disolvente;
- b. Contenido del envase expresado en unidades del Sistema Internacional de unidades de medida, conforme el formato que mantenga cada titular del registro sanitario;
- c. Fórmula cuali-cuantitativa de los excipientes. Se puede excluir los mismos cuando el envase es muy pequeño;
- d. Nombre y/o logotipo del fabricante;
- e. Número o código de lote;
- f. Fecha de expiración en formato mes/año; y,
- g. Número de registro sanitario.

El número de registro sanitario, en ninguna de las etiquetas, puede ser impreso mediante inkjet.

Art. 63.- Si el envase primario por su tamaño no permitiera incluir en la etiqueta todos los datos exigidos en el Art. 62 de la presente normativa, la etiqueta debe contemplar como mínimo con la siguiente información:

- a. Nombre comercial del producto biológico;
- b. Denominación Común Internacional (DCI) cuando corresponda o nombre del ingrediente farmacéutico activo cuando no exista DCI;
- c. Nombre o logotipo del laboratorio fabricante responsable del producto terminado;
- d. Número o código de lote;
- e. Concentración del o de los ingredientes farmacéuticos activos;

- f. Contenido del envase expresado en unidades del Sistema Internacional de unidades de medida, conforme el formato que mantenga cada titular del registro sanitario;
- g. Fecha de expiración en formato mes/año; y,
- h. Vía de administración (pudiendo detallar las siglas).

Art. 64.- Como parte de la presentación comercial de todo producto biológico se debe incluir el prospecto impreso dirigido al usuario, el que debe estar acorde con el resumen de las características del producto. El texto del prospecto será presentado para su aprobación como parte de la documentación farmacológica para registro sanitario, y debe contener la siguiente información, no precisamente en el mismo orden:

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

Para el caso de Kit de administración: Los productos biológicos de administración intravenosa específicamente los factores de coagulación deben detallarse los requisitos mínimos bajo la denominación "Kit de administración". Ejemplo: Reconstitución (aguja

doble punta con o sin adaptador para conexión vial-diluyente), Cargado (Jeringa con varilla del émbolo) y finalmente en la misma celda se detalle si la infusión a realizarse se realiza a través de un set o equipo de infusión.

Art. 65.-El Resumen de las Características del Producto (RCP) o ficha técnica farmacológica, debe contener al menos los siguientes datos, no precisamente en el mismo orden:

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

CAPÍTULO XVII DE LA LIBERACIÓN DE LOTE

Art. 66.-La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, en conformidad con el Art. 56 de la Ley Orgánica de Salud, realizará la liberación de lote de los productos biológicos adquiridos a cualquier título por instituciones públicas o privadas, producidos en el país o importados.

Art. 67.- La liberación de lote para las vacunas y hemoderivados se realizará lote a lote, sean de fabricación nacional o importadas.

Art. 68.- La liberación de lote para los productos biotecnológicos, productos biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes, medicamentos de terapia avanzada y otros que la Autoridad Sanitaria determine, que sean importados, pasarán por el proceso de liberación del primer lote. Entendiéndose como primer lote al lote del producto que ingresa por primera vez en el Ecuador, contado a partir de la obtención del registro sanitario nacional; así como cuando se obtenga un nuevo registro sanitario nacional del mismo producto.

La liberación de lote para los productos biotecnológicos, productos biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes, medicamentos de terapia avanzada y otros que la Autoridad Sanitaria determine, que se fabriquen a nivel nacional pasarán por el proceso de liberación lote a lote.

Art. 69.- El proceso de liberación de lote se llevará a cabo previo a la comercialización del producto biológico en el país mediante revisión técnica documental de los datos de producción del fabricante y de los resultados de las pruebas de control de calidad de dicho lote, y a través de ensayos de laboratorio, conforme el Plan Anual de Liberación de Lote (PALL) basado en un enfoque de gestión de riesgos. El proceso de liberación de lote se realizará de acuerdo a lo descrito en el instructivo que la ARCSA emita para el efecto. El proceso demorará veinticinco (25) días término, una vez que se cumplan todos los requisitos, a excepción de la liberación de lote por el proceso simplificado, el cual demorará nueve (9) días término, una vez que se cumplan todos los requisitos.

En caso de requerirse ensayos de laboratorio, la Agencia dispondrá de un término de hasta cuarenta y cinco (45) días, una vez que el usuario entregue todos los requisitos e insumos establecidos por la Agencia para cada caso.

Art. 70.- Para elaborar el PALL, la ARCSA solicitará a los fabricantes e importadores de vacunas y hemoderivados, incluyendo a la Estrategia Nacional de Inmunizaciones (ENI) del MSP, o quien ejerza sus competencias, el calendario tentativo de producción nacional o de importación de las vacunas y hemoderivados para el siguiente año fiscal, según corresponda. El calendario tentativo debe contener:

- a. Nombre comercial de la vacuna o hemoderivado;
- b. Denominación Común Internacional (DCI) o nombre del ingrediente farmacéutico activo;
- c. Tipo de producto biológico (vacuna o hemoderivado);
- d. Número de registro sanitario o su equivalente en el país de origen (para productos biológicos extranjeros que no cuenten con el registro sanitario en el Ecuador), o número de registro sanitario nacional;
- e. Titular del Registro Sanitario, cuando aplique;
- f. País de origen del laboratorio farmacéutico principal y país de importación de la vacuna o hemoderivado (únicamente para los productos importados);
- g. Cantidad de lotes a producir o importar por mes y su equivalencia en dosis unitaria;
- h. Presentación comercial de los lotes a producir o importar; y,

i. Fecha tentativa de producción o importación.

El calendario tentativo de producción nacional o de importación de las vacunas y hemoderivados debe ser presentado hasta el último día hábil del mes de octubre del año en curso, a través del Sistema de Gestión Documental (Quipux) hasta que la ARCSA implemente la plataforma informática para dicho fin.

Cualquier cambio que se efectuare en el calendario tentativo de producción o de importación anual, debe ser comunicado a la ARCSA en un plazo mínimo de dos (2) meses de antelación a la fecha inicialmente prevista, con la finalidad de actualizar el PALL; a excepción de aquellos casos en los cuales el cambio en el calendario se deba a un caso fortuito debidamente justificado.

Art. 71.- Al calendario tentativo de producción o de importación, el titular del registro sanitario de vacunas y hemoderivados, debe adjuntar los siguientes documentos con la finalidad de realizar el análisis de tendencia de los datos de las pruebas lote a lote de vacunas y hemoderivados:

- a. Informe de la producción del lote a granel y del producto terminado elaborado por el laboratorio fabricante, que incluya el análisis estadístico de los datos acumulados de los años anteriores y de su producción anual en el que se defina los límites de alerta para identificar la estabilidad y variabilidad en la producción de los lotes a lo largo del tiempo. De existir desviaciones se debe incluir el análisis de causa;
- b. Métodos de ensayo y sus resultados del lote a granel y del producto terminado; y
- c. Certificados de análisis de los lotes producidos en el año.

Mediante esta evaluación proporcionada por los fabricantes, se podrá determinar patrones de consistencia o cambios significativos en la calidad de los productos, y permitirá tomar decisiones informadas sobre la seguridad y eficacia de los mismos.

En caso de no presentar la información antes mencionada, hasta el último día hábil del mes de octubre, la Agencia lo tomará en consideración como un criterio para incluir al producto en la planificación de aquellas vacunas o hemoderivados que serán liberados mediante ensayos de laboratorio.

Art. 72.- La ARCSA informará a los fabricantes o importadores de los productos biológicos, durante el primer mes del año, los productos que serán sujetos a ensayos de laboratorio durante su liberación de lote, para lo cual deben presentar a la Agencia los métodos de análisis de laboratorio validados, que demuestren reproducibilidad y repetitividad, con la probabilidad de disminuir el número de muestras a tomar para su análisis. Los titulares del registro sanitario que cuenten con su metodología validada aprobada en el registro sanitario y la misma demuestre reproducibilidad y repetitividad, no deben presentar este requisito.

Art. 73.- La ARCSA realizará la liberación de lote de los productos biológicos precalificados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) e importados a través del Fondo Rotatorio, reconociendo el certificado de liberación de lote emitido por la autoridad reguladora nacional del país de origen, mediante el procedimiento simplificado

que se detalle en el instructivo que la ARCSA dispone para el efecto. El proceso simplificado de liberación de lote demorará nueve (9) días término, una vez que se cumplan todos los requisitos.

El proceso simplificado se basará en la evaluación del protocolo resumido de producción y control y en la información referente a las condiciones de almacenamiento y transporte del producto, verificando que se haya mantenido la cadena de frío del producto biológico desde el país de origen hasta su llegada al país.

Art. 74.- El fabricante, importador o la instancia respectiva del Ministerio de Salud Pública, debe ingresar la solicitud de liberación de lote, a través del Sistema de Gestión Documental (Quipux) hasta que la ARCSA implemente la plataforma informática para dicho fin, con al menos cinco (5) días laborables previos al arribo del producto biológico a las bodegas del importador o al término del proceso de fabricación de la producción nacional. A la solicitud de liberación de lote se debe adjuntar los requisitos aplicables a cada producto biológico.

Art. 75.- Los requisitos para la liberación lote a lote de vacunas importadas, son los siguientes:

- a. Solicitud de la liberación de lote, ingresada mediante el Sistema de Gestión Documental (Quipux) hasta que la ARCSA implemente la plataforma informática para dicho fin;
- b. Protocolo Resumido de Producción y Control del lote a liberar aprobado por el Director Técnico o la persona responsable de la calidad en el laboratorio fabricante. El contenido del protocolo resumido de producción y control debe cumplir con las pautas descritas en la Serie de Informes Técnicos de la Organización Mundial de la Salud o en las pautas propuestas por autoridades catalogadas por la OMS, dependiendo del proceso de manufactura de la vacuna. El protocolo del lote a liberar debe estar acorde a la información presentada en el registro sanitario, cuando el producto cuente con el mismo;
- c. Certificado de análisis del producto final, correspondiente al lote a liberar, con fecha y firma del director técnico o su equivalente del laboratorio fabricante o del laboratorio contratado por el fabricante para realizar los análisis de control de calidad;
- d. Certificado de liberación de lote del producto terminado o documento equivalente emitido por la autoridad reguladora nacional del país de origen, debidamente legalizado (apostillado o consularizado, según corresponda); salvo el caso que la solicitud de liberación sea realizada por el Ministerio de Salud Pública para un producto precalificado, para lo cual no se requiere que el certificado de liberación de lote deba estar apostillado o consularizado;
- e. Información referente al disolvente, el certificado de análisis y el documento que relacione el disolvente con el producto final; cuando corresponda;
- f. Monitores de cadena de frío y/o registros de cadena de frío del transporte y almacenamiento del producto biológico, requisito que será verificado durante la inspección o a través del sistema que la Agencia implemente para el efecto;
- g. Copia del inserto y etiquetas del lote a liberar, requisito que será verificado durante la inspección o a través del sistema que la Agencia implemente para el efecto; y,

- h. Factura por el pago del proceso de liberación de lote, cuando aplique.

Art. 76.- Los requisitos para la liberación lote a lote de hemoderivados importados, son los siguientes:

- a. Solicitud de la liberación de lote, ingresada mediante el Sistema de Gestión Documental (Quipux) hasta que la ARCSA implemente la plataforma informática para dicho fin;
- b. Informe del proceso de fabricación y de los controles del proceso del lote a liberar, en el que se detalle las especificaciones de liberación del fabricante, el control realizado en las etapas críticas y en los productos intermedios, de conformidad con el instructivo que la Agencia dispone para el efecto. El informe debe estar aprobado por el Director Técnico o la persona responsable de la calidad en el laboratorio fabricante y debe estar acorde a la información presentada en el registro sanitario, cuando el producto cuente con el mismo;
- c. Certificado de análisis del producto final, correspondiente al lote a liberar, con fecha y firma del director técnico o su equivalente del laboratorio fabricante o del laboratorio contratado por el fabricante para realizar los análisis de control de calidad;
- d. Certificado de liberación de lote del producto terminado o documento equivalente emitido por la autoridad reguladora nacional del país de origen, debidamente legalizado (apostillado o consularizado, según corresponda); salvo el caso que la solicitud de liberación sea realizada por el Ministerio de Salud Pública para un producto precalificado, para lo cual no se requiere que el certificado de liberación de lote deba estar apostillado o consularizado;
- e. Certificado de liberación de lote de cada pool de plasma que de origen al producto terminado o documento equivalente, debidamente legalizado (apostillado o consularizado, según corresponda), así como los documentos que acrediten el origen del plasma utilizado y los controles realizados al mismo. Si la solicitud de liberación es realizada por el Ministerio de Salud Pública para un producto precalificado, no se requiere que el certificado de liberación de lote esté apostillado o consularizado;
- f. Información referente al disolvente, el certificado de análisis y el documento que relacione el disolvente con el producto final; cuando corresponda;
- g. Monitores de cadena de frío y/o registros de cadena de frío del transporte y almacenamiento del producto biológico, requisito que será verificado durante la inspección o a través del sistema que la Agencia implemente para el efecto;
- h. Copia del inserto y etiquetas del lote a liberar, requisito que será verificado durante la inspección o a través del sistema que la Agencia implemente para el efecto; y,
- i. Factura por el pago del proceso de liberación de lote, cuando aplique.

Art. 77.- Los requisitos para la liberación del primer lote de productos biológicos importados, tales como productos biotecnológicos, biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes, medicamentos de terapia avanzada y otros que la autoridad sanitaria determine, son los siguientes:

- a. Solicitud de la liberación de lote, ingresada mediante el Sistema de Gestión Documental (Quipux) hasta que la ARCSA implemente la plataforma informática para dicho fin;
- b. Informe del proceso de fabricación y de los controles del proceso del lote a liberar, en el que se detalle las especificaciones de liberación del fabricante, el control realizado en las etapas críticas y en los productos intermedios, de conformidad con el instructivo que la Agencia dispone para el efecto. El informe debe estar aprobado por el Director Técnico o la persona responsable de la calidad en el laboratorio fabricante y debe estar acorde a la información presentada en el registro sanitario, cuando el producto cuente con el mismo;
- c. Certificado de análisis del producto final, correspondiente al lote a liberar, con fecha y firma del director técnico o su equivalente del laboratorio fabricante o del laboratorio contratado por el fabricante para realizar los análisis de control de calidad;
- d. Información referente al disolvente, el certificado de análisis y el documento que relacione el disolvente con el producto final; cuando corresponda;
- e. Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) vigente según el modelo de la OMS, emitido por la Autoridad Sanitaria o autoridad responsable del registro de medicamentos, en el que se certifica que el producto a liberar está autorizado para la venta o distribución en el país de procedencia del producto biológico; este requisito debe presentarse siempre y cuando el CPF que consta en el dossier del producto biológico esté caducado. El CPF debe estar apostillado o consularizado, según corresponda, salvo el caso que la solicitud de liberación sea realizada por el Ministerio de Salud Pública para un producto precalificado, para lo cual no se requiere que el CPF deba estar apostillado o consularizado;
- f. Monitores de cadena de frío y/o registros de cadena de frío del transporte y almacenamiento del producto biológico, requisito que será verificado durante la inspección o a través del sistema que la Agencia implemente para el efecto;
- g. Copia del inserto y etiquetas del lote a liberar, requisito que será verificado durante la inspección o a través del sistema que la Agencia implemente para el efecto; y,
- h. Factura por el pago del proceso de liberación de lote.

Art. 78.- Los requisitos para la liberación de lote de productos biológicos de fabricación nacional, son los siguientes:

- a. Solicitud de la liberación de lote, ingresada mediante el Sistema de Gestión Documental (Quipux) hasta que la ARCSA implemente la plataforma informática para dicho fin;
- b. Protocolo Resumido de Producción y Control o Informe del proceso de fabricación y de los controles del proceso del lote a liberar, según corresponda, aprobado por el Director Técnico del laboratorio fabricante, de conformidad con el instructivo que la Agencia dispone para el efecto. El protocolo o el Informe del proceso de fabricación y de los controles del proceso del lote a liberar, debe estar acorde a la información presentada en el registro sanitario;
- c. Certificado de análisis del producto final, correspondiente al lote a liberar, con fecha y firma del director técnico del laboratorio fabricante o del laboratorio contratado por el fabricante para realizar los análisis de control de calidad;

- d. Certificado de liberación de lote o su equivalente de cada pool de plasma que de origen al producto terminado emitido por el establecimiento de salud/ servicio de sangre, así como los documentos que acrediten el origen del plasma utilizado y los controles realizados al mismo, únicamente para la liberación de hemoderivados;
- e. Información referente al disolvente, el certificado de análisis y el documento que relacione el disolvente con el producto final; cuando corresponda;
- f. Monitores de cadena de frío y/o registros de cadena de frío del transporte y almacenamiento del producto biológico, requisito que será verificado durante la inspección o a través del sistema que la Agencia implemente para el efecto;
- g. Copia del inserto y etiquetas del lote a liberar, requisito que será verificado durante la inspección o a través del sistema que la Agencia implemente para el efecto; y,
- h. Factura por el pago del proceso de liberación de lote, cuando aplique.

Art. 79.- Por razones de salud pública, tales como por emergencia sanitaria, desabastecimiento del producto en el mercado u otra situación de emergencia en el territorio nacional, debidamente justificada por el solicitante de la liberación de lote y/o por la Autoridad Sanitaria Nacional, la ARCSA podrá realizar la liberación de lote de productos biológicos que cuenten con registro sanitario nacional mediante el procedimiento simplificado que se detalle en el instructivo que la Agencia disponga para el efecto. El proceso simplificado de liberación de lote demorará nueve (9) días término, una vez que se cumplan todos los requisitos.

Los productos biológicos que no cuenten con el registro sanitario nacional, a excepción de aquellos que ingresen al país a través del Fondo Rotatorio, obtendrán su liberación de lote mediante el procedimiento descrito en la Resolución ARCSA-DE-016-2020-LDCL a través de la cual se emite la "Normativa Técnica Sustitutiva para autorizar la importación por excepción e importación por donación de medicamentos, productos biológicos, dispositivos médicos y reactivos bioquímicos y de diagnóstico" o la normativa que la sustituya.

Art. 80.- Los costos de los análisis por el proceso de liberación de lote, cuando aplique, serán cubiertos por el titular del registro sanitario, en el sistema bancario asignado para el efecto, a nombre del Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria-ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, de conformidad con lo descrito en la Resolución ARCSA-DE-2018-019-JCGO a través del cual se expide el Reglamento para el cobro de importes por los servicios brindados por la ARCSA a nivel nacional, y la Resolución ARCSA-DE-017-2019-JRC por medio de la cual se emite el Reglamento de Crédito y Cobranza extrajudicial o requerimiento de pago voluntario de los importes por procedimientos de análisis de control de calidad posregistro; o documentos que los sustituyan.

Art. 81.- Para el proceso de liberación de lote que requiera ensayos de laboratorio, la ARCSA pedirá al solicitante de dicha liberación, los estándares, patrones o materiales de referencia, reactivos biológicos, reactivos especiales y los procedimientos necesarios para el análisis del producto biológico, los cuales serán entregados al Laboratorio de Referencia de la Agencia, conforme a los lineamientos establecidos en el instructivo que se elabore para el efecto, en el término de sesenta (60) días, contados a partir de la

fecha de notificación. Si no se procede a la entrega de los estándares o patrones de referencia, se notificará al titular del registro sanitario con el carácter de urgente y se otorgará un término de quince (15) días adicionales. En caso de no proceder con la entrega de los estándares, patrones o materiales de referencia, reactivos biológicos, reactivos especiales y los procedimientos necesarios para la evaluación del producto biológico en el tiempo indicado, la ARCSA cancelará el proceso de liberación de lote.

En el caso de estándares o patrones de referencia secundarios, deben ser valorados frente a un estándar primario y adjuntar la respectiva documentación de respaldo.

Los estándares primarios o secundarios deben contar con el certificado de análisis en el que se incluya las condiciones de almacenamiento: temperatura y humedad, en la cantidad y envase apropiado; así como las hojas de seguridad (MSDS).

Art. 82.-La ARCSA podrá convocar a su Comité de Asesores Internos o Expertos Externos cuando así lo requiera en cualquier etapa del proceso de liberación de lotes de productos biológicos. El informe que emita el Comité de Asesores Internos o Expertos Externos servirá de insumo para el proceso de toma de decisiones regulatorias.

CAPÍTULO XVIII DEL CONTROL POSREGISTRO

Art. 83.-La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, o quien ejerza sus competencias, realizará periódicamente controles posregistro de los productos biológicos que hubiesen obtenido el certificado de registro sanitario y realizará inspecciones en los lugares de fabricación, almacenamiento, distribución, comercialización, transporte, dispensación y expendio de dichos productos, con la finalidad de verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas de Almacenamiento, distribución y/o Transporte, y Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, según corresponda.

Art. 84.-Los controles posregistro de los productos biológicos y las inspecciones a los establecimientos se realizará conforme a la planificación anual que establezca la ARCSA basándose en un enfoque de gestión de riesgos y por motivo de denuncias, alertas sanitarias o por pedido de la Autoridad Sanitaria Nacional.

El control posregistro contempla un nivel de control Tipo 1 o Tipo 2. El nivel de control posregistro Tipo 1 corresponde a la verificación de manera visual del cumplimiento mínimo del contenido de las etiquetas y el prospecto, el período de vida útil, condiciones de almacenamiento y transporte, conforme la información aprobada en el registro sanitario.

El nivel de control posregistro Tipo 2, corresponde a la toma de muestras representativas para el análisis de control de calidad en el Laboratorio de Referencia de la ARCSA, que es el Laboratorio Nacional de control de productos biológicos de uso humano en el país. A través de los análisis de control de calidad la ARCSA verifica las especificaciones del producto biológico conforme la información aprobada en el registro sanitario.

Art. 85.- Para elaborar la planificación anual de control posregistro, la ARCSA solicitará a los titulares del registro sanitario de productos biotecnológicos, productos biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes y de medicamentos de terapia avanzada, el calendario tentativo de producción nacional o de importación de los productos para el siguiente año fiscal, según corresponda. El calendario tentativo debe contener:

- a. Nombre comercial del producto biológico;
- b. Denominación Común Internacional (DCI) o nombre del ingrediente farmacéutico activo;
- c. Tipo de producto biológico (biotecnológico, biosimilar, alérgeno, suero inmune, medicamento de terapia avanzada u otro definido por la Autoridad Sanitaria Nacional);
- d. Número de registro sanitario;
- e. Titular del Registro Sanitario;
- f. País de origen del laboratorio farmacéutico principal y país de importación del producto biológico (únicamente para los productos biológicos importados);
- g. Cantidad de lotes a producir o importar por mes y su equivalencia en dosis unitaria cuando aplique;
- h. Presentación comercial de los lotes a producir o importar; y,
- i. Fecha tentativa de producción o importación.

El calendario tentativo de producción nacional o de importación de productos biológicos debe ser presentado hasta el último día hábil del mes de octubre del año en curso, a través del Sistema de Gestión Documental (Quipux) hasta que la ARCSA implemente la plataforma informática para dicho fin.

Cualquier cambio que se efectuare en el calendario tentativo de producción o de importación anual, debe ser comunicado a la ARCSA en un plazo mínimo de dos (2) meses de antelación a la fecha inicialmente prevista, con la finalidad de actualizar la planificación anual de control posregistro; a excepción de aquellos casos en los cuales el cambio en el calendario se deba a un caso fortuito debidamente justificado.

Los productos biotecnológicos, productos biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes y medicamentos de terapia avanzada, que no hayan obtenido su certificado de liberación del primer lote, serán incluidos en el Plan Anual de Liberación de Lote (PALL).

Art. 86.- La ARCSA reconocerá los certificados de análisis del producto biológico emitido por una autoridad catalogada por la OMS o por un Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos Precalificado de la OMS, con la finalidad de disminuir el riesgo sanitario del producto durante la elaboración del plan anual de control posregistro. El certificado de análisis no debe superar un (1) año de haber sido emitido y debe ser presentado en conjunto con el calendario tentativo de producción o de importación del producto biológico.

Art. 87.- La ARCSA informará a los titulares del registro sanitario de los productos biológicos, durante el primer mes del año, los productos que han sido incluidos en el plan anual de control posregistro Tipo 2, basado en un enfoque de gestión de riesgos. Todo producto biológico está sujeto a este tipo de control hasta dos veces durante la

vigencia del registro sanitario, o con mayor frecuencia si así lo ameritan denuncias, alertas sanitarias o por solicitud de la Autoridad Sanitaria Nacional.

Art. 88.- El muestreo para el análisis de control de calidad posregistro estará a cargo de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez o quien ejerza sus competencias, que actuará de acuerdo al procedimiento que se establezca para el efecto y con las garantías dispuestas en la Ley Orgánica de Salud. El muestreo se realizará de forma aleatoria en: laboratorios farmacéuticos, casas de representación, empresas de logística y/o almacenamiento de productos farmacéuticos, distribuidoras farmacéuticas, locales aduaneros, bodegas de servicios de salud y otros establecimientos autorizados para almacenamiento de productos biológicos. Los productos muestreados deben encontrarse dentro del período de su vida útil, en su envase original y sin alteraciones.

Art. 89.- Las muestras representativas tomadas del mismo lote se dividirán en tres grupos numerados de uno a tres, convenientemente empacados, rotulados y sellados, de los cuales un grupo se entregará al representante del establecimiento en el que se realizará el muestreo, los otros dos ingresarán a la ARCSA o quien ejerza su competencia: uno que se entregará al Laboratorio de Referencia para su correspondiente análisis técnico científico y el otro como contramuestra para casos de conflictos en los cuales se deba realizar un proceso dirimente.

Los análisis de control de calidad a realizar dependerán del tipo de producto biológico, de la capacidad analítica del Laboratorio de Referencia y de la(s) especificación(es) del producto biológico que se requiere verificar su cumplimiento.

Art. 90.- Del muestreo se levantará un acta en tres ejemplares, que será suscrita por el representante legal o propietario del establecimiento en el que se realizó el muestreo y por los profesionales técnicos de la ARCSA que ejecuten esta actividad, en la que se hará constar entre otros datos, la cantidad de muestras tomadas. Un ejemplar del acta ingresará con las muestras al Laboratorio de Referencia, otro ejemplar quedará en el establecimiento y el tercer ejemplar quedará en el expediente a cargo de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria- ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, para comunicación posterior al titular del registro sanitario.

Art. 91.- La Coordinación Zonal que realice la toma de muestras notificará, dentro del término de tres (3) días contados a partir de la fecha en la que se realiza la actividad, al titular del registro sanitario del producto biológico la cantidad de muestras tomadas para el análisis de control de calidad posregistro, y solicitará el certificado de análisis del lote muestreado, mismo que fue emitido por el laboratorio fabricante o por el laboratorio contratado para realizar los análisis de calidad para liberar el lote previo a su comercialización.

El titular del registro sanitario debe restituir al establecimiento inspeccionado, la cantidad de los productos biológicos muestreados dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la notificación del muestreo con la respectiva acta de muestreo; a excepción de aquellos casos en los cuales la inspección se realizó en el establecimiento del titular del registro sanitario.

El certificado de análisis del lote del producto biológico muestreado debe ser remitido por el titular del registro sanitario en el término de quince (15) días, contados a partir de la solicitud realizada por la Coordinación Zonal, a través del Sistema de Gestión Documental (Quipux) hasta que la ARCSA implemente la plataforma informática para dicho fin.

La ARCSA tomará en consideración los resultados contenidos en el certificado de análisis del lote muestreado emitido por el laboratorio fabricante o por el laboratorio contratado, para aquellos parámetros o especificaciones que, por sus características técnicas, no puedan ser verificados directamente por el Laboratorio de Referencia de la ARCSA.

Art. 92.- Si durante el muestreo se detecta que el producto biológico no cumple con los requisitos legalmente establecidos y con las especificaciones técnicas descritas en el registro sanitario; se inmovilizará todo el producto disponible en el establecimiento como medida provisional de protección, siempre y cuando el incumplimiento concorra en las siguientes condiciones, de conformidad con lo descrito en el artículo 181 de la Código Orgánico Administrativo (COA):

- a. Que se trate de una medida urgente;
- b. Que sea necesaria y proporcionada; y,
- c. Que la motivación no se fundamente en meras afirmaciones.

En el caso que los incumplimientos no presenten las condiciones antes mencionadas, la ARCSA esperará que se emitan los resultados del análisis de control de calidad y se confirmen las objeciones encontradas, para lo cual el Laboratorio de Referencia notificará los resultados a la Coordinación Zonal correspondiente para proceder a la inmovilización del producto e iniciar el debido proceso administrativo, según corresponda.

La Coordinación Zonal respectiva iniciará el proceso administrativo en un término que no podrá ser mayor a diez (10) días desde la inspección, de conformidad con el procedimiento descrito en la normativa legal vigente.

Art. 93.- Si los resultados del control de calidad determinan que el producto biológico no cumple con los requisitos legalmente establecidos y con las especificaciones técnicas descritas en el correspondiente registro sanitario, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, una vez culminado el proceso administrativo, emitirá el acto administrativo de suspensión o cancelación del registro sanitario, según corresponda; sin perjuicio que se ejecuten las otras sanciones establecidas en la Ley.

Art. 94.- La metodología analítica utilizada para el análisis de control de calidad posregistro será la misma presentada durante la obtención del registro sanitario o sus actualizaciones notificadas y aprobadas por la ARCSA.

Para el proceso de control de calidad posregistro la ARCSA solicitará al titular del registro sanitario los estándares, patrones o materiales de referencia, reactivos biológicos, reactivos especiales y los procedimientos necesarios para el análisis del

producto biológico, los cuales serán entregados al Laboratorio de Referencia de la Agencia, conforme a los lineamientos establecidos en el instructivo que se elabore para el efecto, en un plazo de cuatro (4) meses, contados a partir de la fecha de notificación. Si no se procede a la entrega de los estándares o patrones de referencia, se notificará al titular del registro sanitario con el carácter de urgente y se otorgará un término de quince (15) días adicionales. En caso de no proceder con la entrega de los estándares, patrones o materiales de referencia, reactivos biológicos, reactivos especiales y los procedimientos necesarios para la evaluación del producto biológico en el tiempo indicado, se inmovilizará el producto y se iniciará el debido proceso administrativo, de conformidad con el procedimiento descrito en la normativa legal vigente.

En el caso de estándares o patrones de referencia secundarios, deben ser valorados frente a un estándar primario y adjuntar la respectiva documentación de respaldo.

Los estándares primarios o secundarios deben contar con el certificado de análisis en el que se incluya las condiciones de almacenamiento: temperatura y humedad, en la cantidad y envase apropiado; así como las hojas de seguridad (MSDS).

Art. 95.- Los costos de los análisis de control de calidad posregistro serán cubiertos por el titular del registro sanitario, en el sistema bancario asignado para el efecto, a nombre del Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria- ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, de conformidad con lo descrito en el Acuerdo Ministerial 112 a través del cual se expide el Reglamento para el cobro de importes por los procedimientos previstos en el Art. 138 de la Ley Orgánica de Salud, y la Resolución ARCSA-DE-017-2019-JRC por medio de la cual se emite el Reglamento de Crédito y Cobranza extrajudicial o requerimiento de pago voluntario de los importes por procedimientos de análisis de control de calidad posregistro; o documentos que los sustituyan.

Art. 96.- El titular del registro sanitario o el representante legal del establecimiento encargado de la fabricación, almacenamiento, distribución, comercialización, transporte, dispensación y/o expendio del producto biológico, debe brindar todas las facilidades al personal de la ARCSA para el ingreso al establecimiento con la finalidad de verificar el cumplimiento de las buenas prácticas y realizar el control posregistro del producto biológico. El titular del registro sanitario o el representante legal del establecimiento que impida el ingreso del personal de la ARCSA para los controles respectivos, se sujetará a un proceso administrativo que podría derivar en una suspensión del respectivo registro sanitario, del permiso de funcionamiento y de la certificación de Buenas Prácticas, conforme a lo establecido en la Ley Orgánica de Salud y demás normativa vigente.

Art. 97.- Como parte del control posregistro, la ARCSA evaluará los informes periódicos de seguridad de los productos biológicos presentados por el titular del registro sanitario durante la vigencia del registro sanitario, con la finalidad de rectificar o ratificar las indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos y obtener información relevante sobre la seguridad y eficacia terapéutica del producto. Los informes periódicos de seguridad deben ser elaborados y presentados conforme los lineamientos descritos en la Resolución ARCSA-DE-020-2016-YMIH, a través de la cual se expide la "Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para el Funcionamiento del Sistema Nacional de

Farmacovigilancia (SNFV)", o el documento que la sustituya, y el instructivo que la ARCSA disponga para el efecto.

Art. 98.- La Agencia, en base a un informe técnico emitido por la Dirección de Laboratorio de Referencia o quien ejerza sus competencias, podrá solicitar a los titulares de registro sanitario, que importen productos biológicos, la transferencia tecnológica y/o metodologías in house, cuando estas no puedan ser aplicables en el país, en función del control de calidad del producto y para verificar las especificaciones de calidad.

Art. 99.- La recolección, transporte, tratamiento y disposición final de los residuos de productos o de los productos biológicos se sujetará a lo establecido en la normativa ambiental vigente en el país, lo cual será verificado mediante inspecciones de seguimiento y control a los establecimientos farmacéuticos.

CAPÍTULO XIX DE LA SUSPENSIÓN Y CANCELACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO

Art. 100.- La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, podrá suspender el registro sanitario de productos biológicos en los siguientes casos, posterior del respectivo proceso administrativo, según corresponda:

1. Cuando se compruebe que el producto biológico o el fabricante no cumplen con los requisitos y condiciones establecidos en la ley y sus reglamentos;
2. Cuando se comprueben cambios en la indicación terapéutica, en la composición, en las formas de dosificación, en la información descrita en la etiqueta, prospecto o en la publicidad, que no correspondan a lo aprobado en el registro sanitario;
3. Por incurrencias en fallas de calidad en el producto biológico;
4. Por prohibición de comercialización en el país de origen relacionada a la seguridad y eficacia del producto;
5. Cuando se suspende el registro sanitario del producto en el país de origen, el cual fue homologado;
6. Cuando no haya evidencia de comercialización del producto en el mercado nacional por el lapso superior a un (1) año debidamente justificada;
7. Cuando se verifique el incumplimiento a las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia;
8. Cuando se suspende el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del laboratorio fabricante;
9. Cuando se suspende el permiso de funcionamiento del establecimiento farmacéutico;
10. Cuando el titular del registro sanitario no presente los estándares, patrones o materiales de referencia, reactivos biológicos, reactivos especiales y los procedimientos necesarios para la evaluación del producto biológico en el tiempo establecido en la presente normativa;
11. Cuando el titular del registro sanitario no realice el pago de los costos generados por los análisis de control de calidad posregistro en el tiempo establecido en la presente normativa;
12. Cuando el titular del registro sanitario impida el ingreso a sus instalaciones del personal de la ARCSA para ejecutar los controles posregistro;

13. Cuando se identifique que el producto biológico se está comercializando en el país sin haber obtenido previamente el certificado de liberación de lote; y,
14. Demás casuales contempladas en la normativa legal vigente.

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

Art. 101.- La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, podrá cancelar el registro sanitario de productos biológicos en las siguientes causales:

1. Cuando mediante antecedentes científicos emanados de la Organización Mundial de la Salud, de organismos o entidades nacionales, o internacionales, o por análisis de control de calidad realizados por la ARCSA, se compruebe que el producto biológico no es seguro o eficaz, conforme lo aprobado en el respectivo registro sanitario, generándose alguna de las siguientes situaciones:
 - a. Perjuicio a la salud pública o peligro manifiesto para la salud pública;
 - b. Relación riesgo / beneficio terapéutico desfavorable;
 - c. Ineficacia terapéutica.
2. Cuando se presenten alertas sanitarias confirmadas relacionadas con la calidad, seguridad y/o eficacia del producto biológico;
3. Cuando se compruebe que cualquiera de los datos suministrados en la solicitud de registro sanitario han sido debidamente acreditados como falsos;
4. Cuando se cancele el registro sanitario del producto en el país de origen, el cual fue homologado;
5. Cuando se cancele o no se renueve el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del laboratorio fabricante;
6. Cuando se cancele o no se renueve el permiso de funcionamiento del establecimiento farmacéutico;
7. Cuando no fueron subsanadas las observaciones que originaron la suspensión del registro sanitario en el tiempo establecido en el acto administrativo; y,
8. Demás casuales contempladas en la normativa legal vigente.

Art. 102.- La suspensión o cancelación del registro sanitario de los productos biológicos lleva implícita la prohibición de su fabricación, importación, exportación, comercialización, dispensación y expendio, debiendo iniciarse el retiro inmediato del mercado en los plazos establecidos en la resolución que se emita del acto administrativo y siguiendo el procedimiento descrito en el instructivo que la Agencia disponga para el efecto. La ARCSA realizará el seguimiento de dicho retiro de mercado.

CAPÍTULO XX SANCIONES

Art. 103.- El incumplimiento a las disposiciones contenidas en la presente normativa será sancionado de conformidad a lo establecido en la Ley Orgánica de Salud y demás

normativa legal vigente; sin perjuicio de las sanciones civiles, administrativas y penales a las que hubiera lugar.

DISPOSICIONES GENERALES

PRIMERA.- Los centros donde se obtiene sangre o plasma, que serán empleados en la fabricación de productos biológicos, deben contar con sistemas de gestión de calidad que serán evaluados periódicamente por la autoridad competente.

SEGUNDA.- Si por emergencia sanitaria debidamente declarada por acto de poder público se requiere de productos biológicos que no cuenten con registro sanitario ecuatoriano, la Autoridad Sanitaria Nacional podrá importar los mismos al amparo de las excepciones establecidas en la Ley Orgánica de Salud y conforme lo descrito en la Resolución ARCSA-DE-016-2020-LDCL a través de la cual se expide la “Normativa Técnica Sustitutiva para autorizar la importación por excepción e importación por donación de medicamentos, productos biológicos, dispositivos médicos y reactivos bioquímicos y de diagnóstico” o instrumento que lo sustituya, mientras se evalúa la documentación necesaria para la obtención del respectivo registro sanitario.

TERCERA.- La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, en casos plenamente justificados ante la Autoridad Sanitaria Nacional, podrá solicitar información adicional a la establecida en la presente normativa, para emitir el registro sanitario de un producto biológico.

CUARTA.- La ARCSA aceptará los certificados electrónicos de Liberación de Lote, de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), de Buenas Prácticas de Almacenamiento, del Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) y del registro sanitario o documento equivalente, emitidos por la autoridad competente en el país de origen del producto o por la autoridad catalogada por la OMS del país en el cual se registró y comercializa, sin estar apostillado o consularizado, siempre y cuando el certificado electrónico pueda ser descargado, en formato PDF, directamente del portal web oficial de la autoridad emisora; caso contrario el certificado de Liberación de Lote, de BPM, de Almacenamiento, CPF, registro sanitario o documento equivalente debe presentarse debidamente apostillado o consularizado por la autoridad competente.

El registro que se verifique en línea debe estar vigente, debe poderse traducir al español o inglés y debe estar conforme la información presentada en la solicitud de registro sanitario. En el caso de que la información de la página web oficial de la autoridad emisora no contenga toda la información necesaria, la ARCSA podrá solicitar la documentación de respaldo que avale la información faltante.

QUINTA.- Los titulares del registro sanitario de productos biológicos que obtuvieron su registro sanitario por el proceso de homologación, durante la vigencia del registro sanitario nacional, deben garantizar que estén vigentes el certificado de BPM del o los laboratorios fabricantes y del registro sanitario o documento equivalente; cualquier cambio a los mismos debe ser notificado a la ARCSA.

SEXTA.- El producto biológico objeto de liberación de lote no podrá comercializarse, distribuirse o utilizarse hasta obtener la liberación de lote emitida por la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez.

SÉPTIMA.- Toda la información ingresada para fines de obtención del registro sanitario que demuestre la calidad, seguridad y eficacia del producto biológico es de uso exclusivo y confidencial de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez.

OCTAVA.- Se prohíbe la entrega de muestras médicas de productos biológicos a través de la visita médica u otras actividades (talleres, congresos u otros eventos similares) a profesionales de la salud, en razón de que estos productos son administrados en el manejo terapéutico de patologías complejas y de alto riesgo.

NOVENA.- La Agencia mantendrá actualizada la base de datos de los productos biológicos que cuenten con registro sanitario nacional vigente y publicará mensualmente la base de datos en la cual se indique todos los lotes de los productos biológicos que fueron liberados y todos aquellos a los cuales se les rechazó el lote; dicha información se encontrará publicada en la página web de la institución o en la herramienta informática que la ARCSA establezca para el efecto.

DÉCIMA.- Las heparinas de bajo peso molecular para obtener el registro sanitario como productos biológicos de uso humano deben cumplir con los requisitos y procedimiento descritos en la presente normativa.

DÉCIMA PRIMERA.- Los productos biológicos que obtuvieron el registro sanitario por homologación en el Ecuador y fuesen objeto de suspensión o cancelación en el país con el cual fue homologado, serán suspendidos o cancelados en nuestro país mediante resolución administrativa motivada y emitida por la ARCSA, con el fin de salvaguardar la salud de la población. La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA “Doctor Leopoldo Izquieta Pérez” o quien haga sus veces, notificará al titular de registro sanitario de dicha cancelación o suspensión.

DÉCIMA SEGUNDA.- El origen y destino de los órganos, tejidos y células y su trazabilidad, será controlado por el Instituto Nacional de Donación y Trasplante de órganos, tejidos y células (INDOT), o quien ejerza sus competencias, de conformidad con lo establecido en el Reglamento General a la Ley Orgánica de Donación y Trasplantes de órganos, tejidos y células.

DÉCIMA TERCERA.- Previo a solicitar el registro sanitario de un medicamento de terapia avanzada, el uso y/o aplicación en el país de la terapia celular o ingeniería tisular debe contar con la autorización del Instituto Nacional de Donación y Trasplante de órganos, tejidos y células (INDOT), o quien ejerza sus competencias.

DÉCIMA CUARTA.- La ARCSA continuará reconociendo el registro sanitario o documento equivalente emitido una autoridad contemplada en la definición de “agencias de alta vigilancia sanitaria” para el proceso de homologación, incluso después de la culminación del periodo establecido por la OMS para la designación de “autoridades catalogadas por la OMS”. El reconocimiento aplicará para aquellos productos biológicos

que cuentan con el registro sanitario nacional vigente o hayan ingresado su solicitud de inscripción por homologación, previo a la culminación del tiempo establecido por la OMS.

DÉCIMA QUINTA.- El requisito de presentar una solicitud individual para obtener el registro sanitario por cada dosis del producto terminado, aplicará únicamente a las solicitudes nuevas de inscripción que ingresen a través del formulario de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) del Portal Web ECUAPASS o la plataforma informática que la ARCSA determine, desde la entrada en vigencia de la presente normativa.

DISPOSICIONES TRANSITORIAS

PRIMERA.- En el plazo de seis (6) meses, contados a partir de la suscripción de la presente normativa, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, emitirá los instructivos necesarios para su aplicación.

SEGUNDA.- Los trámites para la obtención del registro sanitario de productos biológicos que se hayan presentado previos a la fecha de vigencia de la presente normativa serán sustanciados hasta su conclusión con la normativa vigente al momento del ingreso de su solicitud.

TERCERA.- Mientras la ACESS o quien ejerza sus competencias, implemente el proceso de licenciamiento de los establecimientos de servicios de sangre, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA “Doctor Leopoldo Izquieta Pérez” o quien haga sus veces, solicitará únicamente el permiso de funcionamiento como requisito para otorgar el informe favorable de cumplimiento de los estándares de calidad a los establecimientos de servicios de sangre, donde se obtiene el plasma humano; así como, para la aplicación del literal “a.” del numeral 1.1.2 del Art. 23 de la presente normativa.

CUARTA.- Los solicitantes y titulares de registros sanitarios de productos biológicos de uso humano podrán incluir, de forma opcional, un prospecto digital adicional al prospecto o inserto físico, una vez que la ARCSA implemente el sitio web para el repositorio de los prospectos aprobados. El prospecto digital debe contener la información detallada en el Art. 64 de la presente normativa.

QUINTA.- Los titulares de registro sanitario de productos biotecnológicos, biosimilares, alérgenos de origen biológico y sueros inmunes que no hayan obtenido el certificado de liberación de su primer lote por parte de la ARCSA y se estén comercializando en el país, podrán solicitar la liberación de lote dentro del plazo de seis (6) meses, contado a partir de la entrada en vigencia de la presente normativa. Posterior del plazo antes mencionado, la ARCSA iniciará el respectivo proceso administrativo para suspender el registro sanitario.

SEXTA.- Considerando que la Organización Mundial de la Salud (OMS) se encuentra en proceso de evaluación comparativa y de desempeño de las autoridades reguladoras para designar a las “autoridades catalogadas por la OMS”, podrán aplicar al proceso de homologación descrito en la presente normativa todas las autoridades contempladas en

la definición de “agencias de alta vigilancia sanitaria” hasta que el tiempo de transición establecido por la OMS para ser “autoridad catalogada por la OMS” culmine. Posterior del mismo, solo podrán solicitar el registro sanitario nacional por el proceso de homologación los productos biológicos que cuenten con el registro sanitario o documento equivalente otorgado por una autoridad catalogada por la OMS.

SÉPTIMA.- Hasta que culmine el periodo de transición otorgado por la OMS a las autoridades reguladoras para obtener la designación de “autoridades catalogadas por la OMS”, el requisito descrito en el numeral 6 del Art. 51 “*Informe público de evaluación realizado al dossier del producto biológico*”, es opcional. Cuando finalice el periodo de transición, el requisito antes mencionado será obligatorio para cualquier solicitud nueva de inscripción que aplique al proceso de homologación.

DISPOSICIÓN DEROGATORIA

Deróguense todas las normas de igual o menor jerarquía que se opongan a las disposiciones y lineamientos descritos en la presente normativa, expresamente el “Reglamento para la obtención del registro sanitario, control y vigilancia de medicamentos biológicos para uso y consumo humano”, expedido mediante Acuerdo Ministerial No. 00385-2019, publicado en la Edición Especial del Registro Oficial No. 1011 del 12 de julio del 2019, y su reforma expedida mediante Acuerdo Ministerial No. 00226-2023, publicado en Registro Oficial 451 de 5 de Diciembre del 2023.

DISPOSICIÓN FINAL

Encárguese de la ejecución y verificación del cumplimiento de la presente normativa a la Coordinación General de Certificaciones y Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior, o quien ejerza sus competencias, por intermedio de las Direcciones competentes, de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez.

La presente normativa técnica sanitaria entrará en vigencia en el plazo de seis (6) meses contados a partir de su suscripción, sin perjuicio de su publicación en el Registro Oficial.

Dado en la ciudad de Guayaquil, XX de XXXX de 2024.