

ASUNTO: Aprobación y publicación del RTS 11.02.05:25 Productos Farmacéuticos. Productos Biológicos, Biotecnológicos y Vacunas de Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario.

El Superintendente de Regulación Sanitaria, **considerando** que:

- I. Según el artículo 65 de la Constitución de la República de El Salvador, la salud de los habitantes de la República es un bien público y el Estado debe velar por su conservación y restablecimiento; y conforme al artículo 69 del mismo cuerpo normativo, el Estado proveerá los recursos necesarios e indispensables para controlar permanentemente la calidad de los productos químicos, farmacéuticos y veterinarios, mediante organismos de vigilancia; asimismo, controlará la calidad de los productos alimenticios y las condiciones ambientales que puedan afectar la salud y el bienestar.
- II. De conformidad al Decreto Legislativo número 891, de fecha 14 de noviembre de 2023, publicado en el Diario Oficial N° 227, tomo 441, de fecha 04 de diciembre de 2023, se promulgó la Ley de la Superintendencia de Regulación Sanitaria, en adelante LSRS; por medio de la cual, se crea la Superintendencia de Regulación Sanitaria, en adelante Superintendencia o SRS, como una institución autónoma de derecho público y con carácter técnico, personalidad jurídica y patrimonio propio, plena autonomía en el ejercicio de sus funciones, tanto en lo financiero como en lo administrativo y presupuestario, que inició su vigencia a partir del día siete de agosto de dos mil veinticuatro.
- III. En el número 4 del artículo 4 de la LSRS, se establecen como parte de las atribuciones de la Superintendencia, regular y garantizar la calidad, eficacia, seguridad, disponibilidad, inocuidad, accesibilidad y uso racional de los productos objeto de regulación. Asimismo, en el número 23 de dicho artículo, se establece que son atribuciones de la Superintendencia todas aquellas que sean necesarias para materializar el objeto de la Ley y la finalidad de la SRS.
- IV. El artículo 34 de la referida ley, establece que la SRS emitirá los reglamentos, normas técnicas y administrativas, planes, programas y cualquier otra disposición de carácter general, con independencia de la denominación que adopte, para alcanzar los fines, el objeto y ámbito de aplicación previstos en la referida ley y, que los reglamentos que esta emita deberán ser publicados en el Diario Oficial.
- V. El artículo 22 letra a. de la LSRS determina como facultades del intendente de registros e inscripciones, otorgar el registro sanitario, reconocimiento de registro sanitario, sus renovaciones y modificaciones y la autorización de comercialización de los productos farmacéuticos, medicamentos, suplementos nutricionales, dispositivos y equipos médicos y otras tecnologías sanitarias, cosméticos e higiénicos, de uso humano y veterinario, alimentos para regímenes especiales y bebidas para consumo humano, así como llevar un registro público de los mismos.
- VI. Teniendo como fin asegurar la eficacia, seguridad y calidad de los productos farmacéuticos en el mercado nacional, se elaboró el Reglamento Técnico Salvadoreño 11.02.05:25 Productos Farmacéuticos. Productos Biológicos, Biotecnológicos y Vacunas de Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario, el cual tiene como objeto, establecer los requisitos para el registro sanitario de medicamentos de uso humano de origen biológico, biotecnológico y vacunas de uso humano.
- VII. La Ley de Mejora Regulatoria determina en su artículo 19 que los sujetos obligados deberán solicitar una exención de Evaluación de Impacto Regulatorio -EIR- para las nuevas regulaciones o reformas de las existentes que no generen costos adicionales de cumplimiento, para lo cual el Organismo de Mejora Regulatoria -OMR- emitirá dictamen favorable.
- VIII. Contando con dictamen favorable por parte del OMR de la solicitud de exención de EIR del Reglamento Técnico Salvadoreño 11.02.05:25 Productos Farmacéuticos. Productos Biológicos, Biotecnológicos y Vacunas de Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario, resulta necesario realizar la publicación

del referido reglamento en el Diario Oficial, tal como lo dispone el inciso segundo del artículo 34 de la LSRS.

Por tanto, de acuerdo con lo regulado en los artículos 65 y 69 de la Constitución de la República; 1, 4, 14 y 34 de la Ley de la Superintendencia de Regulación Sanitaria, el Superintendente **ACUERDA:**

1. **AUTORIZAR** el Reglamento Técnico Salvadoreño 11.02.05:25 Productos Farmacéuticos. Productos Biológicos, Biotecnológicos y Vacunas de Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario, siguiente:

REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. PRODUCTOS BIOLÓGICOS, BIOTECNOLÓGICOS Y VACUNAS DE USO HUMANO. REQUISITOS DE REGISTRO SANITARIO

INFORME

Los Comités "Nacionales de Reglamentación Técnica conformados en el Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica, son las instancias encargadas de la elaboración de Reglamentos Técnicos Salvadoreños. Están integrados por representantes de la empresa privada, gobierno, Defensoría del Consumidor y sector académico universitario.

Con el fin de garantizar un consenso nacional e internacional, los proyectos elaborados por los Comités Nacionales de Reglamentación Técnica se someten a un período de consulta pública nacional y notificación internacional, durante el cual cualquier parte interesada puede formular observaciones.

El Reglamento Técnico elaborado fue aprobado como RTS 11.02.05:25 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. PRODUCTOS BIOLÓGICOS, BIOTECNOLÓGICOS Y VACUNAS DE USO HUMANO. REQUISITOS DE REGISTRO SANITARIO, por el Comité Nacional de Reglamentación Técnica. La oficialización del reglamento conlleva el Acuerdo de la entidad correspondiente de su vigilancia y aplicación.

Este Reglamento Técnico Salvadoreño está sujeto a permanente revisión con el objeto que responda en todo momento a las necesidades y exigencias de la técnica moderna.

1. OBJETO

Establecer los requisitos para el registro sanitario de medicamentos de uso humano de origen biológico, biotecnológico y vacunas, con el fin de garantizar su calidad, seguridad y eficacia.

2. ÁMBITO DE APLICACIÓN

2.1 Aplica a los medicamentos de origen biológico, biotecnológico y vacunas que soliciten registro sanitario o cuenten con registro sanitario para ser comercializados en el territorio nacional.

2.2 Se excluyen las terapias avanzadas.

2.3 Excepciones al registro sanitario

Se podrá autorizar la excepción del registro sanitario en los siguientes casos:

- a) Donaciones;

- b) Medicamentos huérfanos;
- c) Emergencias nacionales y necesidad pública declarada oficialmente;
- d) En casos de justificación médica individualizada o no exista alternativa terapéutica;
- e) Medicamentos adquiridos a través de Mecanismos de Compras de OPS/OMS; y,
- f) Medicamentos negociados a través de la Secretaría Ejecutiva del Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica (SE-COMISCA) que cumplan con los criterios técnicos establecidos.

3. ABREVIATURAS, SIGLAS Y SÍMBOLOS

ABREVIATURAS

- AR: Agencia Reguladora
- BPC: Buenas Prácticas Clínicas
- BPL: Buenas Prácticas de Laboratorio
- BPM: Buenas Prácticas de Manufactura
- BL: Biológico
- BT: Biotecnológico
- CPF: Certificado de Producto Farmacéutico
- CVL: Certificado de Venta Libre
- CTD: Documento Técnico Común
- FCC: Formula Cualitativa-Cuantitativa
- ICH: International Council for Harmonization
- MBC: Banco Maestro Celular.
- RTCA: Reglamento Técnico Centroamericano
- RTS: Reglamento Técnico Salvadoreño
- WBC: Banco Celular de Trabajo

SIGLAS

- FDA: Administración de Drogas y Alimentos
- EMA: Agencia Europea de Medicamentos
- SRS: Superintendencia de Regulación Sanitaria

SÍMBOLOS

- mg: Miligramos
- mL: Mililitros
- L: Litros
- UI: Unidades Internacionales
- UFC: Unidades Formadoras de Colonias

- mcg: Microgramos

4. DEFINICIONES

Para los efectos de este RTS serán aplicables las siguientes definiciones:

4.1 Agencia Reguladora Estricta Vigilancia: también conocida como Autoridad Reguladora Estricta (SRA), es un organismo regulador nacional que la OMS (WHO en inglés) considera que aplica estándares rigurosos en la regulación de medicamentos y vacunas, garantizando su seguridad, eficacia y calidad.

4.2 Actividad biológica: capacidad de una sustancia para inducir una respuesta biológica observable o medible en un sistema biológico determinado.

4.3 Agentes adventicios: virus contaminantes introducidos involuntariamente.

4.4 Antígeno: sustancia o molécula que induce la producción de anticuerpos y/o activa una respuesta inmune en el organismo. Los antígenos pueden ser reconocidos por anticuerpos o por células del sistema inmunológico.

4.5 Anticuerpo monoclonal: proteínas de origen biológico que son producidas por una sola línea celular clonada y que se dirigen a un único epítipo en particular de un antígeno.

4.6 Antitoxina: anticuerpo que se desarrolla para neutralizar una toxina.

4.7 Antiveneno: producto biológico utilizado para tratar el envenenamiento causado por mordeduras o picaduras de animales venenosos, como serpientes, escorpiones, arañas, entre otros. Este producto contiene anticuerpos o fragmentos de anticuerpos que neutralizan las toxinas presentes en el veneno, previniendo efectos graves o mortales.

4.8 Banco de Células Maestro (BCM): una alícuota de un solo grupo de células que generalmente se ha preparado a partir del clon de células seleccionado en condiciones definidas, se distribuye en varios contenedores y se almacena en condiciones definidas.

4.9 Banco de Células de Trabajo (BCT): alícuotas de una suspensión homogénea de células obtenidas del cultivo del banco de células maestro en condiciones de cultivo definidas.

4.10 Biosimilaridad: proceso que describe las actividades, incluyendo el diseño y conducción de estudios (preclínicos, clínicos y de calidad) y evaluación de los datos, para demostrar que un medicamento tiene un perfil similar en términos de calidad y eficacia, seguridad que el medicamento de referencia.

4.11 Documento técnico común (CTD): formato estandarizado y armonizado utilizado para la presentación de solicitudes de registro de medicamentos, mediante el cual se demuestra la calidad, seguridad y eficacia de un nuevo medicamento en el expediente de registro.

4.12 Cadena de frío: sistema que garantiza el mantenimiento adecuado de la temperatura en todas las etapas de almacenamiento, transporte y distribución de productos farmacéuticos que requieren condiciones de refrigeración o congelación, especialmente vacunas y medicamentos biológicos, para preservar su calidad, seguridad y eficacia.

4.13 Caracterización: determinación de propiedades fisicoquímicas, actividad biológica, propiedades inmunoquímicas, pureza e impurezas de un producto biológico mediante las técnicas apropiadas.

4.14 Certificado de liberación de lote de país de origen: documento que acredita la liberación del lote efectuada por Autoridad Reguladora Nacional.

4.15 Certificado de libre venta: documento expedido por la autoridad reguladora del país o región de origen o procedencia, en el que certifica que el medicamento tiene su registro vigente y está autorizado para la venta en ese país. En el caso de fabricación por terceros o filiales y que el producto no se comercialice en el país de origen, podrá ser expedido por la autoridad reguladora del país del titular.

4.16 Certificado de Producto Farmacéutico (CPF): documento emitido por la autoridad reguladora del país o región de origen o procedencia, de acuerdo con el formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como parte del sistema de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional. En el caso de fabricación por terceros o filiales y que el producto no se comercialice en el país de origen, podrá ser expedido por la autoridad reguladora del país del titular.

4.17 Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM): documento expedido por la autoridad reguladora del país, en el cual se encuentra ubicado el laboratorio fabricante donde se certifica que el laboratorio cumple con las Buenas Prácticas de Manufactura.

4.18 Comparabilidad: un estudio realizado para proporcionar datos clínicos o no, que permitan la extrapolación de los datos existentes del medicamento producido por el proceso actual al medicamento del proceso modificado.

4.19 Contrato de fabricación: documento legal celebrado entre el titular del medicamento y el fabricante en el cual se establecen las condiciones, compromisos y demás circunstancias para la fabricación de uno o más productos.

4.20 Estudios de evaluación de procesos de eliminación viral: estudios de eliminación de virus en los que se utilizan virus "relevantes" y "modelo" específicos para determinar la capacidad del proceso de fabricación para eliminar o inactivar estos virus.

4.21 Hormonas: productos biológicos de tipo proteico, derivado aminoacídico, esferoidal o lipídico, que siendo de origen natural (extracto de origen biológico) u obtenidos por tecnología de ADN recombinante, se emplean para tratar algunos trastornos, ya sea compensando o aumentando su falta.

4.22 Informe Periódico de Seguridad (IPS): documento elaborado de manera periódica para evaluar la seguridad de los medicamentos en el mercado.

4.23 Impureza: cualquier componente presente en el principio activo o en el producto terminado que no corresponde con el producto deseado, con sustancias relacionadas al producto o con los excipientes, incluyendo aquellos componentes de la solución amortiguadora. Tal impureza puede estar relacionada con el proceso o con el producto.

4.24 Inactivación viral: inhibición de la actividad biológica de los virus, a fin de obtener productos biológicos de alta seguridad, por medios físicos (rayos UV, ultrasonidos, radiaciones ionizantes), físico-químicos (calor húmedo, pH extremos, tanto altos como bajos, y desecación) o químicos (formol, oxidantes, enzimas proteolíticas).

4.25 Inmunogenicidad: capacidad de un antígeno para inducir una respuesta inmunitaria, que puede neutralizar la actividad biológica de un medicamento, afectar la respuesta clínica, impactar negativamente el tratamiento subsiguiente o causar reacciones adversas potencialmente fatales.

4.26 Medicamento: sustancia simple o compuesta, natural, sintética, o mezcla de ellas, con forma farmacéutica definida, empleada para diagnosticar, tratar, prevenir enfermedades o modificar una función fisiológica de los seres humanos.

4.27 Medicamento Alérgeno: producto biológico destinado a identificar o provocar una modificación específica y adquirida de la respuesta inmunológica a un agente alergizante.

4.28 Medicamento Biológico (BL): medicamento utilizado para fines de prevención, tratamiento o diagnóstico in vivo de ciertas enfermedades y que son obtenidos a partir de organismos vivos o de sus tejidos. Los productos biológicos incluyen los virus, sueros terapéuticos, toxinas, antitoxinas, vacunas, sangre, componentes o derivados de la sangre, productos alergénicos, hormonas, factores estimulantes de colonias, citoquinas y otros. Las fuentes y métodos de fabricación son variados: cultivo de células de microorganismos, extracción a partir de tejidos biológicos, propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otros.

4.29 Medicamento Biosimilar: es un medicamento biológico que contiene una versión del principio activo de un medicamento biológico de referencia ya autorizado y que ha demostrado ser similar en términos de características de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia sobre la base de un ejercicio exhaustivo de comparabilidad.

4.30 Medicamento Biotecnológico (BT): producido a partir de organismos vivos o células vivas, utilizando técnicas de ingeniería genética u otras tecnologías biológicas avanzadas tales como técnicas de ADN recombinante. Estos medicamentos pueden ser proteínas tales como anticuerpos monoclonales, hormonas como insulinas, factores de crecimiento, entre otros, y es altamente específico y complejo en su fabricación.

4.31 Medicamento Hemoderivado: producto biológico derivado de la sangre o plasma humano, obtenidos por procedimientos industriales, cuya materia prima sea la sangre o el plasma humano. Estos medicamentos incluyen, especialmente, la albúmina, los factores de coagulación y las inmunoglobulinas de origen humano, excluidos la sangre completa, el plasma y las células sanguíneas de origen humano.

4.32 Monitor de temperatura: dispositivo diseñado para verificar las variaciones de temperatura a las que se expone el producto durante su transporte, almacenamiento y distribución.

4.33 Monografía del producto: descripción científica - técnica del perfil de seguridad y eficacia de un medicamento o producto farmacéutico.

4.34 Liberación de lote: es el proceso de examinar cada lote de forma individual de un producto antes de dar la aprobación para su comercialización o distribución. Es decir, el control independiente de cada lote, para verificar que es seguro y posee la calidad requerida.

4.35 Literatura oficial: documentos, informes y publicaciones emitidos por organismos o agencias de referencia reconocidas por la Autoridad Reguladora Nacional.

4.36 Línea celular: conjunto de células que se deriva de un único origen celular, las cuales pueden dividirse y multiplicarse indefinidamente bajo condiciones controladas en el laboratorio.

4.37 Lote: cantidad definida de producto elaborado en uno o varios procesos de modo que puede esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, caracterizada por la homogeneidad que se busca en el producto.

4.38 Plan de Gestión de Riesgos (PGR): documento estratégico que establece un conjunto de actividades y procedimientos para identificar, evaluar, controlar y monitorear los riesgos asociados con un medicamento o producto farmacéutico a lo largo de su ciclo de vida.

4.39 Plasma: porción líquida originada por la separación de los elementos celulares de la sangre total anticoagulada, mediante centrifugación, sedimentación o plasmaféresis.

4.40 Protocolo resumido de fabricación: documento elaborado por el fabricante que resume la información de las etapas de producción y control de los puntos críticos. Dicho protocolo debe incluir información sobre la producción y controles de calidad del lote hasta la etapa de llenado e información sobre la etapa de etiquetado.

4.41 Terapias avanzadas: son medicamentos para uso humano que se basan en genes, tejidos o células y ofrecen oportunidades innovadoras para el tratamiento de enfermedades y lesiones.

4.42 Vacuna: preparación que contiene antígenos (toxoides, bacterias, virus atenuados, muertos o realizadas por ingeniería genética, entre otros) capaces de inducir una respuesta inmunitaria activa para la prevención, mejora o tratamiento de enfermedades infecciosas.

4.43 Virus: microorganismo infeccioso que consta de un segmento de ácido nucleico (ADN o ARN) rodeado por una cubierta proteica. Un virus no puede replicarse solo, sino que debe infectar a las células y usar componentes de la misma para fabricar copias de sí mismo.

5. DISPOSICIONES GENERALES

5.1 Para la importación, distribución, comercialización, prescripción y promoción, todo medicamento biológico, biotecnológico y vacunas requiere su registro sanitario previo ante la AR, salvo las excepciones contempladas en el numeral 2.3 de este reglamento.

5.2 El registro sanitario de medicamentos biológicos, biotecnológicos y vacunas, tendrá una vigencia de cinco años, reservándose la AR el derecho de suspender o cancelar el mismo, cuando haya razones sanitarias de carácter científico, técnico o legales debidamente justificadas.

5.3 Todo certificado o documento oficial requerido debe estar vigente al momento de su presentación. Los documentos oficiales tendrán la validez que les otorgue la AR del país donde se emite. En los casos en los que no se indique la vigencia, ésta será de dos años a partir de la fecha de emisión para efecto del trámite de registro.

5.4 Todo documento oficial o legal debe presentarse en original o copia legalizada de conformidad a la legislación de El Salvador. El documento se deberá presentar en idioma castellano o acompañado de su respectiva traducción emitida de conformidad con la legislación aplicable.

Lo anterior no aplica para Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) que sean publicados en plataformas oficiales y posean trazabilidad verificada, Certificados de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) publicados en la base de datos EudraGMDP, así como otros documentos oficiales publicados en plataformas oficiales de autoridades listadas por la OMS (WLA). En tal caso, donde estos documentos se encuentren disponibles en la página web oficial de la AR, no se requerirá su auténtica o apostilla.

5.5 No se permiten correcciones en las certificaciones o en los documentos oficiales presentados, a menos que estén sustentadas por la misma instancia que emitió el documento original.

5.6 En aquellos casos en que aplique y para efectos del registro de un medicamento específico, se permitirá que el solicitante haga referencia a documentos originales y vigentes, que consten en archivos de la AR. En este caso, el solicitante debe hacer referencia de la gestión en la cual se entregó el documento original, presentando fotocopia simple del mismo.

5.7 En los casos de productos a registrar que no se comercialicen en el país de origen o procedencia la AR evaluará la justificación aportada.

5.8 Corresponden a un mismo registro:

5.8.1 Misma fórmula cualicuantitativa, siempre que la masa dispensada sea equivalente por unidad de dosis.

5.8.2 Diferentes presentaciones comerciales de medicamentos con la misma concentración y forma farmacéutica, que contienen la misma cantidad de masa dispensada en forma de unidosis.

5.8.3 Medicamentos en presentación multidosis que se dosifican mediante el peso del paciente en todas las patologías.

5.8.4 Medicamentos con un mismo sitio de fabricación de la forma farmacéutica y formulación, pero diferente emparador primario o secundario. En este caso, en el empaque se deberá declarar la información del empaador primario y secundario, según corresponda.

5.8.5 Medicamentos con una misma concentración y forma farmacéutica considerando los numerales 5.8.1, 5.8.2 y 5.8.3, de este reglamento que cuenten con sistemas de envase-cierre diferentes, siempre que tengan estudios de estabilidad que respalden cada uno de esos sistemas.

5.9 Literatura Oficial.

5.9.1 Para efecto del presente reglamento la literatura oficial es la siguiente:

- a) Farmacopea Alemana;
- b) Farmacopea Argentina;
- c) Farmacopea Británica;
- d) Farmacopea (USP) y formulario (USP/NF) de los Estados Unidos;
- e) Farmacopea Española;
- f) Farmacopea Europea;
- g) Farmacopea Francesa;
- h) Farmacopea Helvética;
- i) Farmacopea Internacional;
- j) Farmacopea Japonesa;
- k) Farmacopea Mexicana;
- l) Guías internacionales de la OMS para productos biológicos y biotecnológicos;
- m) Guías internacionales de la ICH para productos biológicos y biotecnológicos;
- n) Guías de la EMA para productos biológicos y biotecnológicos; y,
- o) Guías de la FDA para productos biológicos y biotecnológicos.

5.9.2 Verificación de la calidad

Para el registro de medicamentos cuyos métodos de análisis para producto terminado sean farmacopéicos, éstos deben estar descritos en la versión que incluya pruebas y especificaciones más actuales y completas que permitan evaluar la calidad del medicamento para la forma farmacéutica específica.

5.9.3 En caso de no utilizar la versión más actualizada, el solicitante deberá justificar esa omisión, declarando cuál es la farmacopea y edición que utiliza, siempre y cuando cumpla con lo establecido en las guías Internacionales de ICH y literatura oficial.

5.9.4 Evaluación farmacológica

Para la evaluación de la monografía en caso de productos registrados ante una autoridad considerada como Autoridad Listadas por la OMS (*WHO Listed Authority -WLA-* por sus siglas en inglés) el titular del registro debe optar por utilizar la monografía publicada por dicha autoridad.

5.10 El nombre del medicamento a registrar no debe causar confusión con otro ya registrado, ya sea en su forma escrita o pronunciada, por ello la denominación del medicamento a registrar debe cumplir las siguientes condiciones:

- a) No se permite el registro de medicamentos con un mismo nombre de marca comercial y diferentes principios activos;
- b) No se acepta la utilización de un nombre de marca comercial que haya sido usado anteriormente para productos de diferente indicación;
- c) Se acepta en el nombre de un medicamento el uso del nombre del titular o sus siglas acompañado de la denominación común internacional de los principios activos;
- d) El nombre del medicamento, los logos u otras frases no debe tener connotaciones terapéuticas que puedan generar confusión en las indicaciones de uso;
- e) El nombre del medicamento a registrar debe coincidir con toda la documentación presentada, en caso contrario se debe presentar una nota aclaratoria firmada por el titular o su representante legal debidamente legalizada si está autorizado para ello, en donde especifique que todos los documentos corresponden al mismo medicamento;
- f) Un medicamento puede designarse con un nombre de marca comercial o bien con una denominación común internacional. Cuando sea una marca comercial, no puede confundirse con una denominación común internacional ni que induzca a error sobre las propiedades terapéuticas o la naturaleza del medicamento.

5.11 Para el etiquetado de los medicamentos a los que se refiere este reglamento deberá regirse lo indicado en el RTCA Productos Farmacéuticos, Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano en su versión vigente.

Toda información presente en la etiqueta o impresa en el empaque del medicamento o inserto, prospecto o instructivo dirigido a los profesionales o pacientes, deberá apegarse a la información aprobada en el registro.

Nota 1: adicionalmente se podrá incluir código bidimensional o dirección Web, lo cual no sustituye los requisitos previamente estipulados en la reglamentación vigente.

6. CUMPLIMIENTO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

La AR podrá verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura en todas las etapas del proceso de producción, desde la recolección de materias primas hasta el envasado y etiquetado del producto final, por los medios que considere necesarios, incluyendo la inspección en las instalaciones de los laboratorios fabricantes establecidos dentro y fuera de El Salvador aplicando el informe 37 u otros superiores, y la serie de informes técnicos del Comité de Expertos de la OMS, informe 66 WHO TRS 999, 2016 o su equivalente a guías internacionales emitidas por agencias de alta vigilancia, así como la guía ICH Q7 en su versión vigente. Estas directrices se aplican a todas las etapas del proceso de producción, desde la obtención del material de partida, producción, acondicionamiento y control de calidad.

Nota 2: los aranceles correspondientes a las inspecciones de esta naturaleza serán determinados y divulgados conforme a lo estipulado en el marco jurídico aplicable de El Salvador.

7. SELECCIÓN DEL PRODUCTO BIOLÓGICO O BIOTECNOLÓGICO DE REFERENCIA

Se debe tener en cuenta los siguientes criterios:

- a) El producto biológico o biotecnológico de referencia debe estar autorizado en la AR, y el mismo debe haber sido comercializado durante al menos cinco (5) años en el país de origen o un país que cuente con una AR de referencia para que la demostración de biosimilaridad a este producto muestre datos aceptables respecto a su seguridad y eficacia;
- b) El producto biológico o biotecnológico de referencia debe haber sido autorizado sobre la base de datos completos de calidad, seguridad y eficacia. Por consiguiente, un producto biosimilar no debe considerarse elegible como producto biológico o biotecnológico de referencia;
- c) Debe emplearse el mismo producto biológico o biotecnológico de referencia en todo el proceso de desarrollo del producto biosimilar durante todas las etapas del ejercicio de biosimilaridad, y debe demostrar la similitud en lo que respecta a calidad, seguridad, eficacia e inmunogenicidad;
- d) La forma farmacéutica, concentración y la vía de administración del producto biosimilar deben ser las mismas que las del producto biológico o biotecnológico de referencia;
- e) En el caso de que la AR no cuente con el registro sanitario del producto biológico o biotecnológico de referencia, podrá elegir un medicamento que cuente con la autorización de una AR de Referencia, que haya presentado un expediente de registro completo en dicha AR, y que posea un periodo de comercialización mayor a cinco (5) años, tal que la demostración de biosimilaridad a este producto aporte datos aceptables respecto a su seguridad y eficacia.

8. REQUISITOS PARA REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS, BIOTECNOLÓGICOS Y VACUNAS

Para la obtención del registro sanitario de un medicamento biológico, biotecnológico y vacuna, se debe dar cumplimiento a lo establecido en las guías relacionadas al Documento Técnico Común (CTD por sus siglas en inglés) publicadas por el Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH por sus siglas en inglés), el cual está organizado en cinco módulos, según lo que a continuación se establece y deberá ser presentado conforme al anexo A de este reglamento.

8.1 REQUISITOS ADMINISTRATIVOS

8.1.1 Módulo 1. Información administrativa

Debe presentar lo siguiente:

- a) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable y apoderado;
- b) Poder debidamente inscrito ante la AR que acredite la representación legal o técnica otorgada por el titular del producto;
- c) Certificado de Producto Farmacéutico, el cual debe presentarse en original o fotocopia autenticada del documento legalizado. El documento podrá ser emitido por una AR Estricta que apruebe el producto, a pesar que no sea del país de origen, procedencia o titular;
- d) En caso de que no se emita este tipo de certificado, se admite la presentación de:
 - i. Certificado de Libre Venta, en caso de presentar un certificado que avale dos o más productos se aceptará fotocopia autenticada o certificada del documento legalizado;
 - ii. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de cada uno de los establecimientos que intervienen en la fabricación del producto, para la forma farmacéutica y tipo de producto específico a registrar, extendido por la AR del país o países en donde se lleva a cabo el proceso de fabricación o una AR Estricta, original legalizado o fotocopia autenticada del mismo, éste debe indicar que cumple con la normativa de buenas prácticas de manufactura.

- e) Contrato de fabricación que relacione al titular y el/los fabricante(s) del producto ante la AR, según lo estipulado en el RTCA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO. REQUISITOS DE REGISTRO SANITARIO y el Procedimiento para el RECONOCIMIENTO MUTUO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. No se requerirá inscripción de contrato de fabricación en los siguientes casos:
- Cuando la relación jurídica entre el titular del registro sanitario y el fabricante conste en el Certificado de Producto Farmacéutico;
 - Cuando el titular del registro sanitario sea el propietario del laboratorio (filiales) donde se fabricará el producto.
- f) Fórmula cualicuantitativa completa del producto por unidad de dosis. Se debe presentar firmada y sellada por el profesional responsable del laboratorio fabricante o titular del producto. Esta deberá expresarse en el Sistema Internacional de Unidades;
- g) Toda monografía debe corresponder a la forma farmacéutica del medicamento a registrar, sin embargo, podrá incluir otras presentaciones o concentraciones siempre que se incluya la que se está registrando. La cual debe contener la siguiente información:
- Denominación común o genérica internacional mente aceptada y concentración del medicamento;
 - Forma farmacéutica;
 - Estructura, nombre químico del principio activo o en su defecto, adjuntar la ficha técnica que declare esta información;
 - Farmacología clínica;
 - Indicaciones;
 - Contraindicaciones;
 - Precauciones y advertencias;
 - Interacciones;
 - Efectos adversos;
 - Dosis y administración;
 - Recomendación en caso de sobredosificación según el perfil toxicológico;
 - Abuso y adicción;
 - Fecha de revisión de la monografía;
 - Lista de referencias bibliográficas completas;
 - Categoría terapéutica según Clasificación Anatómica Terapéutica (ATC), en el subgrupo farmacológico versión actualizada; y,
 - Forma de preparación.
- h) En el caso de que la monografía sea armonizada a una autoridad de referencia, ésta misma deberá mantener íntegramente el contenido autorizado, se podrá excluir información asociada con indicaciones y presentaciones que no estén aprobadas localmente, así como información relacionada a condiciones climáticas u otro dato que se pueda justificar que no aplican para nuestra región, del mismo modo, se autorizará incluir información proveniente de notas de seguridad;
- i) Para el cumplimiento de los requisitos del Informe del Estudio de Estabilidad, éstos deben ser conforme al RTCA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO en su versión vigente y a las guías ICH relacionadas a la estabilidad de productos biológicos, estando acorde con los parámetros internacionales vigentes establecidos por entidades como FDA, EMA, OMS;

- j) Las Etiquetas del envase/empaque primario, secundario e inserto en original o sus proyectos, deben estar conforme al RTCA de PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. ETIQUETADO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS PARA USO HUMANO en su versión vigente;
- k) Certificado de liberación de lote de la AR del país de origen o emitido por una AR de alta vigilancia o nivel IV según OPS (aplica para vacunas, hemoderivados y antivenenos) o por el laboratorio que realizó el análisis. Si alguno de los requerimientos no está consignado en el certificado de análisis se podrá anexar documentación emitida por el fabricante o titular del producto detallando la información pendiente.

8.1.2 Protocolo resumido de fabricación y control (aplica para vacunas y antivenenos). Este debe contar con la información pertinente declarada en cada uno de los informes técnicos de OMS relacionados a la fabricación de vacunas y antiveneno.

8.1.3 Certificado de análisis del producto emitido por el fabricante.

8.1.4 Listado de países donde se ha liberado el producto (aplica para vacunas).

8.1.5 Aditivos (aplica para vacunas).

8.2 REQUISITOS DE CALIDAD, SEGURIDAD Y EFICACIA

8.2.1 Módulo 2. Resúmenes

Proporcionar el resumen general de la información relacionado a la calidad del producto, la descripción general no clínica y la descripción clínica, así como los resúmenes escritos no clínicos, los resúmenes tabulados y el resumen clínico; además, se debe agregar información detallada sobre el producto farmacéutico, incluyendo su clase fármaco lógica, modo de acción y uso clínico propuesto; debiendo seguir la siguiente estructura y contenido según las secciones que componen el módulo 2, lo cual comprende:

- a) Tabla de contenidos del CTD: esta sección deberá proporcionar una visión general de los diferentes apartados del módulo 2, facilitando la navegación por el documento;
- b) Introducción al CTD del producto: debe describir brevemente el propósito y la estructura del CTD, que se divide en diferentes módulos que abarcan aspectos de calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico;
- c) Resumen general de calidad: debe proporcionar una visión general de la calidad del producto farmacéutico, incluyendo información sobre su forma de presentación, composición, proceso de fabricación y controles de calidad realizados;
- d) Descripción general no clínica: debe presentar los datos y estudios no clínicos realizados para evaluar la seguridad y eficacia del producto, como estudios farmacológicos y toxicológicos en animales;
- e) Panorama clínico: debe describir la base clínica para el uso del producto farmacéutico, incluyendo estudios clínicos realizados en humanos para evaluar su eficacia y seguridad;
- f) Resúmenes no clínicos escritos y tabulados: deberá incluir resúmenes de los datos y resultados obtenidos en los estudios no clínicos, tanto en forma narrativa como tabulada para facilitar su comprensión;
- g) Resumen clínico: debe presentar los datos y resultados de los estudios clínicos realizados, incluyendo información sobre la población estudiada, los parámetros evaluados y los resultados obtenidos;

- h) Adicionalmente se recomienda tener en consideración bibliografía de referencia que se detalla en el numeral 12 de este reglamento.

8.2.2 Módulo de calidad

Se debe proporcionar información detallada sobre los aspectos relacionados con la calidad del producto farmacéutico, incluyendo la sustancia activa, especificaciones, métodos analíticos, el control de calidad durante la fabricación y el ensayo de lotes, entre otros de conformidad al anexo A de este reglamento. Consultar y considerar bibliografía citada en el numeral 12 de este reglamento.

8.2.3 Módulo 3. Requisitos de calidad (Según guía ICH M4Q)

El módulo 3 consta de varias secciones, cada una aborda aspectos específicos de la calidad del medicamento, estas secciones incluyen:

- a) Introducción: este apartado debe describir el contenido del módulo y su relevancia para la evaluación de la calidad del medicamento;
- b) Información de la sustancia activa: en esta sección deberá describir los aspectos relacionados con la sustancia activa del medicamento, incluyendo su identificación, propiedades fisicoquímicas y la fuente de obtención. También se deberá agregar información sobre los métodos de fabricación y control de calidad de la sustancia activa, incluida la descripción de los materiales de referencia, el sistema de envase cierre del principio activo y sus estudios de estabilidad;
- c) Información del medicamento: en esta sección deberá describir los aspectos relacionados con el medicamento, incluyendo su descripción y composición, formulación, determinación de sus propiedades fisicoquímicas y biológicas, desarrollo del proceso de fabricación, el proceso de fabricación, el control de calidad de excipientes y del producto, materiales de referencia para su control de calidad, el sistema de envase cierre del medicamento y sus estudios de estabilidad.

Nota 3: el formato y los puntos específicos que se deben anexar en la solicitud de registro sanitario se encuentran en el anexo A.

8.2.4 Módulo 4. Información no clínica

Debe incluir los informes sobre los estudios preclínicos realizados, además del resumen escrito preclínico, lo cual constituye la documentación toxicológica y farmacológica del expediente de registro. Consultar y considerar bibliografía citada en el numeral 12 de este reglamento.

8.2.5 Módulo 5. Informes de estudios clínicos

8.2.5.1 Se debe incluir los resultados de los estudios realizados en humanos, además del resumen escrito clínico, lo cual constituye la documentación clínica del expediente de registro. La documentación científica presentada, referida a los informes concluyentes de los estudios clínicos, debe haber sido elaborada en un período no mayor a diez años. Consultar y considerar bibliografía citada en el numeral 12 de este reglamento.

Nota 4: en los casos donde el periodo sea mayor a diez años, el solicitante deberá presentar la justificación para su valoración por parte de la AR. Todos los informes concluyentes de los estudios clínicos deben referirse al mismo producto y forma farmacéutica que se presenta para su registro sanitario.

8.2.5.2 Se aceptará la presentación de los módulos en castellano o inglés de toda la evidencia de calidad, pre clínica y clínica que demuestre el balance riesgo-beneficio favorable.

8.2.6 Requisitos de farmacovigilancia

8.2.6.1 Presentar en la etapa de nuevo registro sanitario, el Plan de Gestión de Riesgos (PGR), así mismo, durante la etapa post registro deberá presentarse sus actualizaciones, conforme se identifiquen cambios en el perfil de seguridad del producto que modifiquen los riesgos importantes (identificados o potenciales) y la información faltante (lagunas en el conocimiento sobre la seguridad en un uso previsto o para su uso en poblaciones de pacientes específicas no estudiadas).

8.2.6.2 Presentar en la etapa post registro los Informes Periódicos de Seguridad (EPS/PSUR/PBRER), conforme a la periodicidad de calendarios internacionales, tomando en consideración la fecha de nacimiento internacional (IBD por sus siglas en inglés).

8.2.6.3 La elaboración de estos documentos podrá realizarse conforme a los formatos y lineamientos vigentes y publicados por la AR, considerando además los lineamientos técnicos establecidos en las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia emitidas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y otras agencias de alta vigilancia sanitaria. En particular, se deberán aplicar los criterios establecidos en el Módulo V de la guía EMA/838713/2011 Rev 2 (o versión vigente), a los Sistemas de Gestión de Riesgos para la elaboración, presentación y actualización de los Planes de Gestión de Riesgos (PGR), así como los lineamientos contenidos en el Módulo VII de la guía EMA/816292/2011 Rev I (o versión vigente), relacionados con la elaboración y presentación de los Informes Periódicos de Seguridad (IPS/PSUR/PBRER), sin perjuicio de la adopción complementaria de otras directrices internacionales reconocidas.

8.3 ANÁLISIS DE CONTROL DE CALIDAD

Para la verificación de la calidad de los productos regulados por este reglamento, la Superintendencia de Regulación Sanitaria, podrá requerir la realización de análisis o evaluación de control de calidad de conformidad al método analítico correspondiente.

8.3.1 Proceso de análisis de primer lote:

- a) Se podrá realizar el muestreo y análisis una vez el profesional responsable del producto en el país notifique la importación del primer lote del mismo a la AR, se solicitará estándar y muestra para su respectivo análisis. Debido a la naturaleza de este tipo de productos, se permite realizar con antelación a la notificación del primer lote, previa coordinación con la AR;
- b) En los casos en donde el resultado del análisis de la muestra y contramuestra no cumpla, se notificará por medio del representante legal o profesional responsable, el resultado desfavorable del análisis de primer lote, por lo cual se realizará reanálisis y la solicitud de un nuevo estándar y muestra, en caso de que no se pueda proveer el mismo para analizar el producto terminado, se procederá según lo estipulado en la legislación nacional vigente.

9. REQUISITOS PARA LA RENOVACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO

9.1 La renovación podrá gestionarse en cualquier momento antes del vencimiento del registro, sin que pierda el número inicialmente otorgado. Una vez vencido el registro sanitario, no se aceptará la solicitud de renovación, debiéndolo tramitar nuevamente. Si durante los seis meses posteriores al vencimiento se presenta causa justificada, la AR mantendrá el número original, sin embargo, durante este periodo, no podrá comercializarlo. Los cambios post-registro se podrán solicitar antes o durante la renovación, sin embargo, no se podrá otorgar la renovación hasta haber aprobado todos los cambios post-registro solicitados.

9.2 La AR tendrá veinte días hábiles para la evaluación y emisión de la prevención o aprobación de las renovaciones sin cambios. En el caso de las renovaciones con cambios, la AR considerará la tabla del anexo B para la evaluación y emisión de la prevención o aprobación.

9.3 En el caso de la renovación sin cambios, en donde el medicamento mantiene la información y características que han sido aprobadas durante la vigencia del registro, al solicitar la renovación debe presentar:

- a) Comprobante de pago de la renovación;
- b) Solicitud de renovación de registro sanitario firmada y sellada por el profesional responsable, conteniendo la información detallada en el Anexo C de este reglamento;
- c) Declaración jurada emitida por el titular, representante legal o por el profesional responsable del registro mediante poder emitido por el titular del producto, que la información y características del producto no han variado desde la última solicitud de modificación presentada ante la AR, En caso de que la declaración jurada sea emitida en el extranjero, debe ser debidamente legalizada;
- d) Certificado de Producto Farmacéutico o en su defecto, Certificado de Libre Venta y Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de conformidad a lo establecido en el numeral 8.1.1, de este reglamento, debiendo estar vigente en el momento de su presentación;
- e) Etiquetado o proyecto de artes previamente autorizado del producto tal y como se está comercializando, en original conforme al RTCA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. ETIQUETADO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS PARA USO HUMANO en su versión vigente;
- f) Informe del Estudio de Estabilidad según RTCA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO en su versión vigente, firmado por el responsable técnico del estudio de estabilidad así designado por el titular. Este requisito rige sólo para productos que en anteriores registros sanitarios o renovaciones no hayan presentado un estudio a largo plazo.

9.4 En los casos que el medicamento solicite modificaciones en el registro sanitario en forma simultánea a la renovación, debe cumplir los siguientes requisitos:

- a) Comprobante de pago de la renovación y de cada una de las modificaciones no ingresadas anteriormente;
- b) Solicitud de renovación de registro sanitario, lista de los cambios ingresados con la renovación y justificación de la implementación de cambios que requieren aprobación, la cual debe ser firmada y sellada por el profesional responsable;
- c) Certificado de Producto Farmacéutico o en su defecto, Certificado de Libre Venta y Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de conformidad a lo establecido en el numeral 8.1.1, de este reglamento, debiendo estar vigente en el momento de su presentación;
- d) Etiquetado o proyecto de artes previamente autorizado del producto tal y como se está comercializando, en original conforme al RTCA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. ETIQUETADO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS PARA USO HUMANO en su versión vigente;
- e) Informe del Estudio de Estabilidad según RTCA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO en su versión vigente y las guías ICH relacionadas a la estabilidad según corresponda, firmado por el responsable técnico del estudio de estabilidad así designado por el titular. Este requisito rige sólo para productos que en anteriores registros sanitarios o renovaciones no hayan presentado un estudio a largo plazo;
- f) Fórmula cuantitativa y cualitativa deberá presentarse de conformidad a los requisitos establecidos en el numeral 8.1.1, de este reglamento;

- g) Especificaciones organolépticas, físicas, químicas, biológicas y microbiológicas del producto terminado que cumplan con lo establecido en las guías ICH según corresponda a las especificaciones;
- h) Poderes que acrediten la representación legal o técnica otorgada por el titular a la(s) persona(s) natural(les) o jurídica(s), de acuerdo a la legislación de cada país en caso que no conste en el expediente o que haya cambios en la designación;
- i) Contrato de fabricación o en su defecto el extracto relativo a las partes del contrato de fabricación, debidamente inscrito en la AR, cuando aplique;
- j) Según la modificación solicitada deberá presentar los documentos según el anexo B.

10. DISPOSICIONES FINALES

10.1 Vigencia del registro sanitario

El registro sanitario tendrá un periodo de vigencia de cinco (5) años contados a partir de su otorgamiento, pudiendo ser renovado por periodos similares. En casos de infracciones a las normas y leyes sanitarias o reglamentarias, la AR procederá a la cancelación del mismo.

10.2 Causales de no otorgamiento del registro sanitario

A continuación, se enlistan las causales para el no otorgamiento del registro sanitario:

10.2.1 Cuando se presente cualquiera de las causales establecidas en el art. 107 del Reglamento General de la Ley de Medicamentos.

10.2.2 Que carezca de eficacia terapéutica o seguridad según la literatura de referencia.

10.2.3 Que los estudios o investigaciones que se presenten en apoyo de la solicitud sean incompletos o insuficientes para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del producto.

10.2.4 Que la documentación presentada según la reglamentación técnica vigente esté incompleta, incorrecta o no vigente.

10.3 Causales de cancelación del registro sanitario

El Registro Sanitario será cancelado, cuando se presente cualquiera de las causales establecidas en el art. 35 de la Ley de Medicamentos.

10.4 Modificaciones posteriores al registro sanitario

Toda modificación en la información que se haga posterior al registro sanitario deberá ajustarse a lo establecido en la clasificación y requisitos para las modificaciones al registro sanitario (Anexo B).

10.5. Transitorio

10.5.1 Los productos que ya cuenten con registro sanitario y la documentación técnica de respaldo conforme a los requisitos expresados en el presente Reglamento, deben presentarse posterior a la entrada en vigencia de

este RTS para su evaluación y de ser pertinente la respectiva reclasificación como productos biológicos o biotecnológicos, en un periodo no mayor a cinco (5) años.

10.5.2 En el caso de productos que al momento no cuenten con la documentación técnica de respaldo conforme a los requisitos expresados en el presente Reglamento, se presentarán al renovar su registro sanitario o en un plazo de cinco (5) años a partir de la entrada en vigencia del presente RTS, se considerara el plazo que sea mayor de estos,

11. PROCEDIMIENTOS DE EVALUACIÓN DE LA CONFORMIDAD

Para el registro sanitario de medicamentos de uso humano de origen biológico, biotecnológico y vacunas, la AR evaluará la conformidad de los productos mediante el cumplimiento de los requisitos establecidos en este RTS, y podrá realizar inspecciones de verificación de información presentada para la evaluación del registro sanitaria, de vigilancia y de buenas prácticas de manufactura, aplicando el informe 37 u otros superiores, y la serie de informes técnicos del Comité de Expertos de la OMS, informe 66 WHO TRS 999, 2016 o su equivalente a guías internacionales emitidas por agencias de alta vigilancia. Adicional mente se evaluará lo establecido en el RTCA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. ETIQUETADO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS PARA USO HUMANO y RTCA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO, en sus versiones vigentes.

12. DOCUMENTOS A CONSULTAR

12.1 Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas, Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica-REDPARP-, Organización Panamericana de la Salud -OPS-, disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18627es/s18627es.pdf>

12.2 Comité de expertos de la OMS en patrones biológicos. Sexagésimo séptimo informe TRS 1004 <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/255657/9789241210133-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

12.3 Directrices ICH M4, sobre la organización y el contenido del Documento Técnico Común, disponible en: <https://www.ich.org/page/ctd>

12.4 Directrices ICH E6 (R2) Buenas prácticas clínicas <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>

12.5 Directrices ICH Q5A evaluación de la seguridad viral de productos biotecnológicos derivados de líneas celulares de origen humano o animal <https://www.ich.org/page>

12.6 Directrices ICH Q5E Productos biotecnológicos/biológicos sujetos a cambios en su proceso de fabricación: comparabilidad de los productos biotecnológicos/biológicos <https://www.ich.org/page>

12.7 Documento técnico común para el registro de productos farmacéuticos de uso humano: calidad - M4Q(R1), CALIDAD RESUMEN GENERAL DEL MÓDULO 2 y MODULO 3: CALIDAD.

12.8 Revisión de la directriz M4E para mejorar el formato y la estructura de la información beneficio-riesgo en ICH - eficacia - M4E(R2). MÓDULO 2 Y MÓDULO 5.

12.9 Documento técnico común para el registro de productos farmacéuticos de uso humano: seguridad - M4S(R2), VISIÓN GENERAL O DESCRIPCIÓN PRECLÍNICA Y RESÚMENES PRECLÍNICOS DEL MÓDULO 2 y MODULO 4

12.10 Módulo V de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia: Sistemas de gestión de riesgos, Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf

12.11 Módulo VII de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia: Gestión de duplicados de notificaciones de sospechas de reacciones adversas. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf

12.12 Guía de Buenas Prácticas Clínicas (BPC), Adaptación de la Guía Tripartita Armonizada de la Conferencia Internacional de Armonización ICH E6R1, Lineamientos Para la Buena Práctica Clínica, Dirección Nacional de Medicamentos. La Libertad, El Salvador. C.A.

12.13 OMS Gestión de la cadena de frío <https://www.paho.org/es/inmunizaci%C3%B3n/cadena-frio>

12.14 Ley de Medicamentos, Decreto Legislativo No, 1008, publicada en el Diario Oficial No. 43, Tomo 394, de fecha 2 de marzo de 2012, San Salvador.

13. VIGILANCIA Y VERIFICACIÓN

13.1 La vigilancia y verificación del cumplimiento de este Reglamento Técnico Salvadoreño le corresponde a la SRS de conformidad con las atribuciones establecidas en su legislación.

13.2 Para las sanciones relativas al incumplimiento de este RTS, se sujetará a la legislación vigente.

14. VIGENCIA

Este Reglamento Técnico entrará en vigencia seis (6) meses a partir de la fecha de su publicación en el Diario Oficial.

=====

ANEXO A
(NORMATIVO)
DOCUMENTO TÉCNICO COMÚN
(CTD, por sus siglas en inglés)

Los requisitos generales deben presentarse de conformidad con el esquema armonizado del Documento Técnico Común (CTD, por sus siglas en inglés), dado que en lo sucesivo la estructura de la información administrativa y técnica debe presentarse de forma modular según la siguiente estructura:

1. Módulo 1: Información Administrativa.

2. Módulo 2: Resúmenes de documentos técnicos comunes.

2.1 Tabla de Contenidos del Documento Técnico Común (CTD) (Módulos 2-5).

2.2 Introducción del CTD.

2.3 Resumen general de calidad.

2.3.1 Sustancia medicamentosa (nombre, fabricante):

- a) Información general (nombre, fabricante);
- b) Fabricación (nombre, fabricante);
- c) Caracterización (nombre, fabricante);
- d) Control de sustancia farmacéutica (nombre, fabricante);
- e) Estándares o materiales de referencia (nombre, fabricante);
- f) Sistema de cierre de contenedores (nombre, fabricante); y,
- g) Estabilidad (nombre, fabricante).

2.3.2 Medicamento (nombre, forma de dosificación):

- a) Descripción y composición del medicamento (nombre, forma de dosificación);
- b) Desarrollo farmacéutico (nombre, forma de dosificación);
- c) Fabricación (nombre, forma de dosificación);
- d) Control de excipientes (nombre, forma de dosificación);
- e) Control del medicamento (nombre, forma de dosificación);
- f) Estándares o materiales de referencia (nombre, forma de dosificación);
- g) Sistema de cierre de envase (nombre, forma de dosificación); y,
- h) Estabilidad (nombre, forma de dosificación).

2.3.3 Apéndices:

- a) Instalaciones y equipos (nombre, fabricante);
- b) Evaluación de la seguridad de los agentes adventicios (nombre, forma de dosificación, fabricante); y,
- c) Excipientes.

2.4 Descripción general no clínica.

2.5 Panorama clínico:

- a) Justificación del desarrollo del producto;
- b) Descripción general de la biofarmacéutica;
- c) Descripción general de la farmacología clínica;
- d) Descripción general de la eficacia;
- e) Descripción general de la seguridad;
- f) Conclusiones sobre los beneficios y riesgos;
- g) Contexto terapéutico;
- h) Enfermedad o condición; y,
- i) Terapias actuales;
- j) Beneficios;
- k) Riesgos;
- l) Evaluación de riesgo-beneficio;
- m) Apéndice; y,
- n) Literatura de referencia.

2.6 Resúmenes no clínicos escritos y tabulados

- a) Introducción
- b) Resumen farmacológico escrito
- c) Breve resumen
- d) Farmacodinamia primaria
- e) Farmacodinamia secundaria
- f) Seguridad farmacológica
- g) Interacciones farmacodinámicas de la droga
- h) Discusión y conclusiones
- i) Figuras y tablas
- j) Resumen farmacológico tabulado
- k) Resumen farmacocinético escrito
- l) Breve resumen

- m) Métodos de análisis
- n) Absorción
- o) Distribución
- p) Metabolismo (comparación inter especie)
- q) Excreción
- r) Interacciones farmacocinéticas de la droga
- s) Otros estudios farmacocinéticos
- t) Discusión y conclusiones
- u) Figuras y tablas
- v) Resumen farmacocinético tabulado
- w) Resumen toxicológico escrito
- x) Breve resumen
- y) Toxicidad a dosis única
- z) Toxicidad en dosis a repetición (incluye evaluación de toxicocinética)
- aa) Genotoxicidad
- bb) Carcinogenicidad (incluye evaluación de toxicocinética)
- cc) Toxicidad en la reproducción y en el desarrollo
- dd) Tolerancia local
- ee) Otros estudios de toxicidad (de estar disponibles)
- ff) Discusión y conclusiones
- gg) Tablas y figuras
- hh) Resumen toxicológico tabulado

2.7 Resumen clínico Preámbulo

Tabla de contenido

2.8 Orientación detallada sobre las secciones del resumen clínico

- a) Resumen de estudios biofarmacéuticos y métodos analíticos asociados;
- b) Antecedentes y descripción general;
- c) Resumen de resultados de estudios individuales;
- d) Comparación y análisis de resultados entre estudios;
- e) Estudios especiales;
- f) Apéndice;
- g) Resumen de estudios de farmacología clínica;
- h) Antecedentes y descripción general;
- i) Resumen de resultados de estudios individuales;

- j) Comparación y análisis de resultados entre estudios;
- k) Estudios especiales;
- l) Apéndice;
- m) Resumen de eficacia clínica;
- n) Antecedentes y descripción general de la eficacia clínica;
- o) Resumen de resultados de estudios individuales;
- p) Comparación y análisis de resultados entre estudios;
- q) Análisis de información clínica relevante para las recomendaciones de dosificación;
- r) Persistencia de los efectos de eficacia y/o tolerancia;
- s) Apéndice;
- t) Resumen de seguridad clínica;
- u) Exposición al medicamento;
- v) Eventos adversos;
- w) Evaluaciones de laboratorio clínico;
- x) Signos vitales, hallazgos físicos y otras observaciones relacionadas con la seguridad;
- y) Seguridad en grupos y situaciones especiales;
- z) Datos posteriores a la comercialización;
- aa) Apéndice;
- bb) Referencias de literatura;
- cc) Sinopsis de estudios individuales.

3. Módulo 3: Requisitos de Calidad.

3.1 Sustancia medicamentosa (nombre, fabricante)

- a) Información general (nombre, fabricante);
- b) Nomenclatura (nombre, fabricante);
- c) Estructura (nombre, fabricante);
- d) Propiedades generales (nombre, fabricante).

3.2 Fabricación (nombre, fabricante)

- a) Fabricante(s) (nombre, fabricante);
- b) Descripción del proceso de manufactura y controles del proceso (nombre, fabricante);
- c) Control de materiales (nombre, fabricante);
- d) Controles de pasos críticos e intermedios (nombre, fabricante);
- e) Proceso de validación y/o evaluación (nombre, fabricante);
- f) Desarrollo del proceso de manufactura (nombre, fabricante).

3.3 Caracterización (nombre, fabricante)

- a) Elucidación de la estructura y otras características (nombre, fabricante);
- b) Impurezas (nombre, fabricante).

3.4 Control de sustancia farmacéutica (nombre, fabricante)

- a) Especificación (nombre, fabricante);
- b) Procedimientos analíticos (nombre, fabricante);
- c) Validación de procedimientos analíticos (nombre, fabricante);
- d) Análisis de lotes (nombre, fabricante);
- e) Justificación de la especificación (nombre, fabricante).

3.5 Estándares o materiales de referencia (nombre, fabricante)

3.6 Sistema de cierre de contenedores (nombre, fabricante)

3.7 Estabilidad (nombre, fabricante)

- a) Resumen de estabilidad y conclusiones (nombre, fabricante);
- b) Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad (nombre, fabricante);
- c) Datos de estabilidad (nombre, fabricante).

3.8 Medicamento (nombre, forma de dosificación)

3.9 Descripción y composición del medicamento (nombre, forma de dosificación)

3.10 Desarrollo farmacéutico (nombre, forma de dosificación)

- a) Componentes del medicamento (nombre, forma de dosificación);
- b) Sustancia farmacológica (nombre, forma farmacéutica);
- c) Excipientes (nombre, forma farmacéutica);
- d) Producto farmacéutico (nombre, forma de dosificación);
- e) Desarrollo de formulaciones (nombre, forma de dosificación);
- f) Excesos (nombre, forma de dosificación);
- g) Propiedades fisicoquímicas y biológicas (nombre, forma farmacéutica);
- h) Desarrollo del proceso de manufactura (nombre, forma de dosificación);
- i) Sistema de cierre de envase (nombre, forma de dosificación);
- j) Atributos microbiológicos (nombre, forma de dosificación);
- k) Compatibilidad (nombre, forma de dosificación).

3.11 Fabricación (nombre, forma de dosificación)

- a) Fabricante(s) (nombre, forma de dosificación);
- b) Fórmula del lote (nombre, forma de dosificación);
- c) Descripción del proceso de fabricación y controles del proceso (nombre, forma de dosificación);
- d) Controles de pasos críticos e intermedios (nombre, forma de dosificación);
- e) Proceso de validación y/o evaluación (nombre, forma de dosificación).

3.12 Control de excipientes (nombre, forma de dosificación)

- c) Especificaciones (nombre, forma de dosificación);
- d) Procedimientos analíticos (nombre, forma de dosificación);
- e) Validación de procedimientos analíticos (nombre, forma de dosificación);
- f) Justificación de especificaciones (nombre, forma de dosificación);
- g) Excipientes de origen humano o animal (nombre, forma de dosificación);
- h) Nuevos excipientes (nombre, forma de dosificación).

3.13 Control de medicamentos (nombre, forma de dosificación)

- a) Especificación(es) (nombre, forma de dosificación);
- b) Procedimientos analíticos (nombre, forma de dosificación);
- c) Validación de procedimientos analíticos (nombre, forma de dosificación);
- d) Análisis de lotes (nombre, forma de dosificación);
- e) Caracterización de impurezas (nombre, forma de dosificación);
- f) Justificación de la(s) especificación(es) (nombre, forma de dosificación).

3.14 Estándares o materiales de referencia (nombre, forma de dosificación)

3.15 Sistema de cierre de envase (nombre, forma de dosificación)

3.16 Estabilidad (nombre, forma de dosificación);

- a) Estabilidad resumen y conclusión (nombre, forma de dosificación);
- b) Protocolo de Estabilidad Posterior a la Aprobación y Compromiso de Estabilidad (nombre, forma de dosificación);
- c) Datos de estabilidad (nombre, forma de dosificación).

3.17 Apéndices

- a) Instalaciones y equipos (nombre, fabricante);

- b) Evaluación de seguridad de agentes adventicios (nombre, forma de dosificación, fabricante);
- c) Excipientes.

3.18 Información regional

3.18.1 Cualquier información adicional sobre el fármaco/sustancia activa y/o producto farmacéutico específico para El Salvador debe proporcionarse en la sección R (relacionada al numeral 3.16.) de la solicitud. Los solicitantes podrán consultar las pautas a través de la información publicada de forma oficial en la página web de AR.

3.18.2 Ejemplos de documentación de la información regional son los siguientes:

- a) Registros de lotes ejecutados
- b) Protocolos de comparabilidad (tomar en consideración la ICH Q5E, incluyendo entre 5 y 10 lotes continuos para presentar el estudio completo)
- c) Plan escrito, detallado y bien definido para acceder a cambios específicos
- d) Descripción de cambio
- e) Pruebas y estudios específicos a realizar
- f) Procedimientos analíticos
- g) Criterios de aceptación
- h) Justificación de pruebas, procedimientos y criterios de aceptación.
- i) Esquema de validación de procesos para el medicamento. Cuando aún no se haya completado la validación, deberá remitir un resumen de los estudios que se pretende realizar.

Nota 5: cuando se haya proporcionado información similar o relevante en otra sección del Módulo 3 o cuando haya información de respaldo o relacionada de otros módulos de la solicitud, se recomienda al solicitante que haga una referencia cruzada clara a la ubicación de esa información. Las referencias cruzadas deben ser detalladas para localizar fácilmente la información adecuada dentro del expediente.

Nota 6: la declaración del nombre y fabricante únicamente se utilizará cuando aplique a diferentes sitios de fabricación.

4. Módulo 4. Información no clínica

4.1 Tablas de contenidos del módulo 4

Se debe proporcionar una tabla de contenidos que enumere todos los estudios no clínicos.

4.2 Informes de estudio

Los informes de los estudios deben presentarse en el siguiente orden:

- a) Farmacología;
 - i. Farmacodinamia primaria;
 - ii. Farmacodinamia secundaria;
 - iii. Seguridad farmacológica;
 - iv. Interacciones farmacodinámicas de la droga.

b) Farmacocinética;

- i. Métodos analíticos y reportes de validación;
- ii. Absorción;
- iii. Distribución;
- iv. Metabolismo;
- v. Excreción;
- vi. Interacciones farmacocinéticas de la droga (no clínicas);
- vii. Otros estudios farmacológicos,

c) Toxicología;

- i. Toxicidad a dosis única (ordenado por especie y por vía);
- ii. Toxicidad en dosis a repetición (ordenado por especie y por vía; incluyendo evaluaciones toxicocinéticas);
- iii. Genotoxicidad;
 1. In vitro;
 2. In vivo (incluyendo evaluaciones toxicocinéticas de apoyo).
- iv. Carcinogenicidad (incluyendo evaluaciones toxicocinéticas de apoyo);
 1. Estudios a largo plazo (ordenado por especie; tomando en cuenta estudios de hallazgo de rango que no pueden ser incluidos adecuadamente en farmacocinética o toxicidad a dosis a repetición);
 2. Estudios a mediano plazo (ordenado por especie; tomando en cuenta estudios de hallazgo de rangos que no pueden ser incluidos adecuadamente en farmacocinética o toxicidad a dosis a repetición);
 3. Otros estudios;
- v. Toxicidad a nivel reproductivo y en desarrollo (Incluyendo estudios de hallazgo de rango y evaluaciones toxicocinéticas de apoyo) (Sí se emplean estudios modificados, los siguientes puntos pueden ser modificados de acuerdo a la necesidad);
 - 1) Fertilidad y desarrollo embrionario temprano;
 - 2) Desarrollo embriofetal;
 - 3) Desarrollo prenatal y postnatal, incluyendo la función maternal
 - 4) Estudios en los cuales la progenie es dosificada y/o evaluada posteriormente;
- vi. Tolerancia local;
- vii. Otros estudios de toxicidad (de estar disponibles)
 - 1) Antigenicidad;
 - 2) Inmunotoxicidad;
 - 3) Estudios de mecanismos (de no ser incluidos en otros puntos);
 - 4) Dependencia;
 - 5) Metabolitos;
 - 6) Impurezas;

7) Otros:

4.3 Referencias bibliográficas

5. Módulo 5. Informes de estudios clínicos

5.1 Tabla de contenido del módulo

5.2 Listado tabular de todos los estudios clínicos

5.3 Informes de estudios clínicos

5.3.1 Informes de Estudios Biofarmacéuticos (5 - 10 lotes consecutivos de escala comercial)

- a) Informes de estudios de biosimilaridad;
- b) Informes de estudios comparativos de Biosimilaridad;
- c) Informes de estudios de correlación *In vitro-In vivo*;
- d) Informes de métodos bio analíticos y analíticos para humanos.

5.3.2 Informes de estudios pertinentes a la farmacocinética utilizando biomateriales humanos

- a) Informes de estudios de unión a proteínas plasmáticas;
- b) Informes de estudios de metabolismo hepático e interacción farmacológica;
- c) Informes de estudios que utilizan otros biomateriales humanos.

5.3.3 Informes de estudios de farmacocinética humana (PK)

- a) Informes de estudio de tolerabilidad inicial y farmacocinética en sujetos sanos;
- b) PK del paciente e informes del estudio de tolerabilidad inicial;
- c) Informes de estudios farmacocinéticos de factores intrínsecos;
- d) Informes de estudios farmacocinéticos de factores extrínsecos.
- e) Informes de estudios farmacocinéticos poblacionales

5.3.4 Informes de estudios de farmacodinámica humana (PD)

- a) Informes de estudios de PD y PK/PD en sujetos sanos;
- b) Informes de estudios de PD y PK/PD del paciente.

5.3.5 Informes de Estudios de Eficacia y Seguridad

- a) Informes de estudios de los estudios clínicos controlados pertinentes a la indicación solicitada;
- b) Informes de estudios de los estudios clínicos no controlados;

- c) Informes de análisis de datos de más de un estudio;
- d) Otros informes de estudios clínicos.

5.3.6 Informes de Experiencia Post-Marketing

5.3.7 Formularios de informes de casos y listas de pacientes individuales

5.4 Literatura de referencia



ANEXO B
(NORMATIVO)

CLASIFICACIÓN Y REQUISITOS A PRESENTAR PARA TRÁMITES DE CAMBIOS POST-REGISTRO

La Clasificación se divide en:

- a) Principio activo;
- b) Producto terminado.

En la Tabla B.1 se presenta las categorías y tipos de cambio:

Tabla B.1 Categorías de los cambios post-registro de calidad y plazos de revisión

Cambios relativos a la calidad		
Clasificación de cambios	Procedimiento	Plazo de revisión
Modificaciones complejas de calidad.	Aprobación previa.	No mayor a 6 meses.
Modificaciones de mediana complejidad de calidad.	Aprobación previa.	No mayor a 3 meses.
Otras modificaciones de calidad.	Aprobación previa.	1 - 20 días.
Cambios relativos a la calidad		
Clasificación de cambios	Procedimiento	Plazo de revisión
Modificaciones sin impacto en la calidad.	Notificación.	1 - 20 días.
Cambios administrativos y cambios en monografía, inserto y empaques del producto relativos a la seguridad y eficacia		
Modificaciones complejas.	Aprobación previa.	No mayor a 6 meses
Modificaciones de mediana complejidad.	Aprobación previa	No mayor a 3 meses
Otras modificaciones.	Aprobación previa	1 - 20 días
Modificaciones urgentes (Trámite expedito).	Aprobación previa	1 - 20 días

a) Principio activo

Tabla B.2 Modificaciones que requieren aprobación previa por la AR para su implementación

Tipo de modificación	Clasificación del cambio	Requisitos
Cambio de sitio de fabricación del principio activo.	Modificación compleja.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional - Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del fabricante de principio activo vigente; - Módulo 3 relacionado a la sustancia activa completo como se indica en el anexo A numeral 3; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio; - Estudios de comparabilidad del principio activo previo y posterior al cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, pureza, impurezas y contaminantes, según corresponda; - Resultados comparativos previo y posterior al cambio para 5-10 lotes consecutivos de escala comercial del principio activo correspondientes a la descripción de los lotes, resumen del control durante el proceso y pruebas de liberación.
Adición de un sitio de fabricación del principio activo o producto intermedio.	Modificación compleja.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional - Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del fabricante de principio activo vigente; - Módulo 3 relacionado a la sustancia activa completo como se indica en el anexo A numeral 3; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio; - Estudios de comparabilidad del principio activo previo y posterior al cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, pureza, impurezas y contaminantes, según corresponda; - Resultados comparativos previo y posterior al cambio para 5 - 10 lotes consecutivos de escala comercial del principio activo correspondientes a la descripción de los lotes, resumen del control durante el proceso y pruebas de liberación

Descontinuación de un sitio de fabricación del principio activo o producto intermedio.	Otras modificaciones.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.
Generación de un nuevo banco de células maestro.	Modificación compleja.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del fabricante de principio activo, vigente; - Secciones del Módulo 3 completo de la sustancia activa como se indica en el anexo A, numeral 3; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio;
Generación de un nuevo banco de células de trabajo.	Modificación de mediana complejidad.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura, vigente; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio; - Sección 3.2. literal c. Descripción del control de materiales donde se incluya información sobre caracterización y análisis de los bancos de células al final de la producción (post-producción); - Estudios de comparabilidad del principio activo previo y posterior al cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, pureza, impurezas y contaminantes, según corresponda; - Resultados comparativos previo y posterior al cambio para 3 - 10 lotes consecutivos de escala comercial del principio activo correspondientes a la descripción de los lotes, resumen del control durante el proceso y pruebas de liberación.
Adición de un nuevo paso de retención o cambio en los parámetros de un paso de retención aprobado.	Modificación de mediana complejidad.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Sección 3.2. literal b. del Anexo A de este reglamento; - Sección 3.2, literal d. del Anexo A de este reglamento;

		- Sección 3.2. literal f. del Anexo A de este reglamento; - Estudios de comparabilidad relacionados a la calidad del principio activo previo y posterior al cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, pureza, impurezas y contaminantes, según corresponda; - Resultados comparativos previo y posterior al cambio para 3 - 10 lotes consecutivos de escala comercial del principio activo correspondientes a la descripción de los lotes, resumen del control durante el proceso y pruebas de liberación; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.
Cambio de escala del proceso de fabricación del principio activo.	Modificación de mediana complejidad.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Sección 3.2. literal b. del Anexo A de este reglamento; - Estudios de comparabilidad del principio activo previo y posterior al cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, pureza, impurezas y contaminantes, según corresponda; - Resultados comparativos previo y posterior al cambio para 3 - 10 lotes consecutivos de escala comercial del principio activo correspondientes a la descripción de los lotes, resumen del control durante el proceso y pruebas de liberación; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.
Introducción de Pasos de reprocesamiento del proceso de fabricación.	Otras modificaciones.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Sección 3.2. literal b. del Anexo A de este reglamento; - Sección 3.2. literal f. del Anexo A de este reglamento; - Estudios de comparabilidad del principio activo previo y posterior al cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, pureza, impurezas y contaminantes, según corresponda; - Resultados comparativos previo y posterior al cambio para 1 - 10 lotes consecutivos de escala comercial del principio activo correspondientes

		a la descripción de los lotes, resumen del control durante el proceso y pruebas de liberación; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.
Cambio en las pruebas en proceso y/o criterios de aceptación aplicados durante la fabricación.	Modificación de mediana complejidad.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Sección 3.2. literal b. del Anexo A de este reglamento; - Sección 3.2. literal f. del Anexo A de este reglamento; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.
Cambio o Actualización en las especificaciones del principio activo.	Modificación de mediana complejidad.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Sección 3.4. del Anexo A de este reglamento; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio; - Justificación que respalde el cambio.
Cambio o Actualización de la Metodología Analítica.	Modificación de mediana complejidad.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Sección 3.4. del Anexo A de este reglamento. - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio; - Justificación que respalde el cambio.
Cambio del patrón o material de referencia.	Modificación de mediana complejidad.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Sección 3.5. del Anexo A de este reglamento; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio; - Justificación que respalde el cambio.
Cambio o adición en el tipo de material del empaque primario o del sistema envase-cierre.	Modificación de mediana complejidad.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Sección 3.6 del Anexo A de este reglamento; - Sección 3.7 del Anexo A de este reglamento. - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio; - Justificación que respalde el cambio.

Cambio en el periodo de vida útil.	Modificación de mediana complejidad.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Sección 3.7. del Anexo A de este reglamento; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.
Cambio en las condiciones de almacenamiento.	Modificación de mediana complejidad.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Sección 3.7. del Anexo A de este reglamento; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio; - Justificación que respalde el cambio.
Cambio de antígeno/variante.	Modificación de mediana complejidad.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Certificado de Producto Farmacéutico donde se apruebe la composición de las cepas, variante o antígeno de la próxima temporada; - Formula cualicuantitativa en original; - Sección 3.1, del anexo A de este reglamento; - Sección 3.2. del anexo A de este reglamento; - Sección 3.3. del anexo A de este reglamento; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio. - Justificación que respalde el cambio.

b) Producto terminado

Tabla B.3 Modificaciones, cambios y requisitos

Tipo de modificación	Clasificación del cambio	Requisitos
Cambio de excipientes.	Modificación compleja.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional - Formula cualicuantitativa por unidad de dosis en original; - Certificado de Producto Farmacéutico donde se apruebe la composición de la nueva fórmula; - Módulo 3 sección 3,8 hasta sección 3.16. del Anexo A de este reglamento;

		- Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio; - Justificación que respalde el cambio; - Estudios de comparabilidad del producto terminado previo y posterior al cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, pureza, impurezas y contaminantes, según corresponda; - Resultados comparativos previo y posterior al cambio para 5 - 10 lotes consecutivos de escala comercial del producto terminado correspondientes a la descripción de los lotes, resumen del control durante el proceso y pruebas de liberación.
Cambio o adición del diluyente.	Modificación de mediana complejidad.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Formula cualicuantitativa por unidad de dosis en original; - Certificado de Producto Farmacéutico donde se apruebe la composición de la nueva fórmula; - Módulo 3 sección 3.8 hasta sección 3.16. del Anexo A de este reglamento; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio; - Justificación que respalde el cambio; - Estudios de comparabilidad del producto terminado previo y posterior al cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, pureza, impurezas y contaminantes, según corresponda; - Resultados comparativos previo y posterior al cambio para 3 - 10 lotes consecutivos de escala comercial del producto terminado correspondientes a la descripción de los lotes, resumen del control durante el proceso y pruebas de liberación.
Cambio o adición en el sitio de fabricación del diluyente.	Modificación compleja.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional;

		- Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del sitio de fabricación del diluyente, vigente; - Módulo 3 sección 3.8 hasta sección 3.16. del Anexo A de este reglamento; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio; - Justificación que respalde el cambio; - Estudios de comparabilidad relacionada a la calidad del principio activo previo y posterior al cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, pureza, impurezas y contaminantes, según corresponda; - Resultados comparativos previo y posterior al cambio para 5 - 10 lotes consecutivos de escala comercial del producto terminado correspondientes a la descripción de los lotes, resumen del control durante el proceso y pruebas de liberación; - Nuevas etiquetas del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.
Cambio de sitio de fabricación del producto terminado.	Modificación compleja.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente; - Módulo 3 sección 3.8 hasta sección 3.16. del Anexo A de este reglamento; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio; - Estudios de comparabilidad del producto terminado previo y posterior al cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, pureza, impurezas y contaminantes, según corresponda; - Resultados comparativos previo y posterior al cambio para 5 - 10 lotes consecutivos de escala comercial del

		producto terminado correspondientes a la descripción de los lotes, resumen del control durante el proceso y pruebas de liberación; - Nuevas etiquetas del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.
Adición de un sitio de fabricación del producto terminado.	Modificación compleja.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente; - Contrato de fabricación (si aplica); - Módulo 3 sección 3.8 hasta sección 3.16. del Anexo A de este reglamento; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio; - Estudios de comparabilidad del producto terminado previo y posterior al cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, pureza, impurezas y contaminantes, según corresponda; - Resultados comparativos previo y posterior al cambio para 5 - 10 lotes consecutivos de escala comercial del producto terminado correspondientes a la descripción de los lotes, resumen del control durante el proceso y pruebas de liberación; - Nuevas etiquetas del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.
Descontinuación de un sitio de fabricación del producto terminado.	Otras modificaciones.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.
Cambio o adición de sitio empaque primario y/o secundario.	Modificación compleja.	- Comprobante de pago;

		- Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio; - Sección 3.16 del anexo A de este reglamento; - Contrato de empacador (cuando aplique); - Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.
Descontinuación de un sitio de empaque primario y/o secundario.	Otras modificaciones.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.
Cambio del proceso de Fabricación de producto terminado.	Modificación compleja.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Sección 3.10, del anexo A de este reglamento (cuando aplique); - Sección 3.11. del anexo A de este reglamento (cuando aplique); - Sección 3.13. del anexo A de este reglamento (cuando aplique); - Estudios de comparabilidad del producto terminado previo y posterior al cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, pureza, impurezas y contaminantes, según corresponda; - Resultados comparativos previo y posterior al cambio para 5 - 10 lotes consecutivos de escala comercial del producto terminado correspondientes a la descripción de los lotes, resumen del control durante el proceso y pruebas de liberación (cuando aplique); - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.

Cambio de escala del proceso de fabricación del producto terminado.	Modificación de mediana complejidad.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Sección 3.10 Producto terminado del anexo A de este reglamento; - Estudios de comparabilidad del producto terminado previo y posterior al cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, pureza, impurezas y contaminantes, según corresponda; - Resultados comparativos previo y posterior al cambio para 3 - 10 lotes consecutivos de escala comercial del producto terminado correspondientes a la descripción de los lotes, resumen del control durante el proceso y pruebas de liberación; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.
Introducción de pasos de reprocesamiento del proceso de fabricación del producto terminado.	Modificación de mediana complejidad.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente; - Sección 3.10 del anexo A de este reglamento; - Sección 3.13 del anexo A de este reglamento (cuando aplique); - Estudios de comparabilidad del producto terminado previo y posterior al cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, pureza, impurezas y contaminantes, según corresponda; - Resultados comparativos previo y posterior al cambio para 3 - 10 lotes consecutivos de escala comercial del producto terminado correspondientes a la descripción de los lotes, resumen del control durante el proceso y pruebas de liberación; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.

Cambio en las pruebas en proceso y/o criterio de aceptación aplicados durante la fabricación.	Modificación de mediana complejidad.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente; - Sección 3.10 del anexo A de este reglamento; - Sección 3.11 del anexo A de este reglamento; - Sección 3.13 del anexo A de este reglamento (cuando aplique); - Estudios de comparabilidad del producto terminado previo y posterior al cambio con respecto a las propiedades fisicoquímicas, pureza, impurezas y contaminantes, según corresponda; - Resultados comparativos previo y posterior al cambio para 3 - 10 lotes consecutivos de escala comercial del principio activo correspondientes a la descripción de los lotes, resumen del control durante el proceso y pruebas de liberación; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.
Cambio o actualización en las especificaciones del producto terminado.	Modificación de mediana complejidad.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Sección 3.13. del anexo A de este reglamento; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio. - Justificación que respalde el cambio.
Cambio o Actualización de la Metodología Analítica	Modificación de mediana complejidad.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Sección 3.13. del anexo A de este reglamento; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio; - Justificación que respalde el cambio.

Cambio o adición en el tipo de material del empaque primario o del sistema envase-cierre.	Modificación de mediana complejidad.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Sección 3.15. del anexo A de este reglamento; - Sección 3.16. del anexo A de este reglamento (cuando aplique); - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio; - Justificación que respalde el cambio.
Cambio en el periodo de vida útil.	Modificación de mediana complejidad.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Sección 3.16. del anexo A de este reglamento; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.
Cambio de información en el etiquetado primario y secundario.	Otras modificaciones.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano en su versión vigente; - Documentación técnica que justifique el cambio emitido por el titular o su representante Legal.
Cambio en las condiciones de almacenamiento.	Modificación de mediana complejidad.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Sección 3.16. del Anexo A de este reglamento; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio; - Justificación que respalde el cambio.
Ampliación en la presentación comercial. Variación en la cantidad de unidades del empaque,	Otras modificaciones.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional;

(Presentación con volumen diferente al registrado, aplica nuevo registro, salvo las condiciones declaradas en el numeral 5.8 de este reglamento).		- Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.
Cambio o modificación en el nombre del producto.	Otras modificaciones.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente; - Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.
Actualización de la información de seguridad del producto (Información de monografía e inserto relacionada a seguridad y eficacia).	Modificación compleja.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Módulo 2.4. completo del Anexo A de este reglamento (cuando aplique); - Módulo 2.5. completo del Anexo A de este reglamento (cuando aplique); - Monografía clínica; - Inserto.
Ampliación de Indicaciones Terapéuticas.	Modificación compleja.	- Comprobante de pago; - Solicitud firmada y sellada por el profesional; - Sección 5 del Anexo A de este reglamento (presentar estudios completos referentes a la nueva indicación); - Plan de Gestión de Riesgos; - Monografía clínica; - Inserto.

Referencia utilizada. Elaboración propia de SRS tomando como referencia el informe 68 anexo 3 del Comité de Expertos de la OMS.

Nota 7. Otras modificaciones que no estén incluidas en el presente reglamento, serán tomadas en consideración conforme a la reglamentación técnica vigente por parte de la AR.

Nota 8. En los casos en que no se cuente con alguno de los requisitos estipulados para un cambio post registro, en su lugar se aceptará una justificación técnica basada en guías internacionales de referencia como la ICH, OMS, FDA y/o EMA.



ANEXO C
(NORMATIVO)

INFORMACIÓN A INCLUIR EN LA SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO

1. Datos del producto

- a) Nombre del producto;
- b) Nombre de los principios activos cuando contenga uno o dos principios activos;
- c) Forma farmacéutica;
- d) Vía de administración;
- e) Presentación del producto;
- f) Vida útil propuesta y condiciones de almacenamiento;
- g) Grupo terapéutico;
- h) Modalidad de venta;
- i) Tipo de producto (innovador, biológico, biotecnológico, vacuna, entre otros.);
- j) Categoría de registro (nuevo o renovación);
- k) Metodología analítica (farmacopeica y no farmacopeica);
- l) Estándar de referencia, cuando aplique.

2. Datos del fabricante y acondicionador

- a) Nombre del o de los laboratorios que participan en la fabricación;
- b) Dirección, teléfono y correo electrónico;
- c) Etapa de fabricación;
- d) País de laboratorio fabricante;
- e) Número de licencia sanitaria o permiso sanitario de funcionamiento y fecha de vencimiento (cuando sea nacional).

3. Datos del titular del producto:

- a) Nombre;
- b) Dirección, teléfono y correo electrónico;
- c) País de origen,

4. Datos del o los distribuidores

- a) Nombre del o de los distribuidores;
- b) Dirección, teléfono y correo electrónico;
- c) Número de licencia sanitaria o permiso sanitario de funcionamiento y fecha de vencimiento.

5. Datos del Fabricante del principio activo o los principios activos:

- a) Nombre del fabricante;
- b) Dirección exacta, teléfono y correo electrónico.

6. Datos del representante legal:

- a) Nombre;
- b) Número de documento de identidad;
- c) Dirección, teléfono y correo electrónico;

7. Datos de profesional responsable

- a) Nombre;
- b) Número de documento de identidad;
- c) Dirección, teléfono y correo electrónico;
- d) Número colegiado (JVPQF) o de inscripción químico farmacéutico.

8. Leyenda que le dé carácter de declaración jurada a la solicitud.

-FIN DEL REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO-

Publíquese. –

DIOS UNIÓN LIBERTAD

**PhD. NOE GEOVANNI GARCÍA IRAHETA
SUPERINTENDENTE DE REGULACIÓN SANITARIA**

