



República Bolivariana de Venezuela
Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

República Bolivariana de Venezuela
MINISTERIO DE SALUD

Dr. Francisco Armada
MINISTRO DE SALUD

**CONSEJO DEL INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE
"RAFAEL RANGEL"**

Dr. Jesús Querales Castillo	Presidente
Dr. Aurello Tosta Vetancourt	Vice-Presidente
Dra. Odilia María Gómez	Primer Vocal
Dr. Orlando Vizcarrondo Monagas	Segundo Vocal
Dr. Luis Alberto Rojas Parra	Tercer Vocal
Dr. Freddy Pérez	Consultor Jurídico
Dra. María Guerra	Secretaria Ejecutiva

EQUIPO GERENCIAL

Dr. Jesús Querales Castillo	Presidente
Dr. Jesús Querales	Gerente Sectorial de Registro y Control (E)
Dra. Genny Urquía	Gerente S. de Producción (E)
Dra. María Eugenia Taibo	Gerente S. de Diagnostico y Epidemiología
Dr. José Luis Mayora	Gerente de Calidad
Dra. Gerda Ackerman	Gerente de Docencia e Investigación
Lic. Alexis Narváez	Gerente S. de Administración
Lic. Dora Castillo	Gerente de Recursos Humanos
Lic. María Lares	Gerente de Planificación y Presupuesto
Dr. Freddy Pérez	Consultor Jurídico (E)
Lic. Ramón Infante	Auditor Interno
Dra. María Guerra	Secretaría de la Presidencia



República Bolivariana de Venezuela
Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

República Bolivariana de Venezuela
MINISTERIO DE SALUD

JUNTA REVISORA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

MIEMBROS

Dr. Jesús Querales Castillo
Dr. Juan Arbona Ingles
Dr. Edmundo Bond Esteves
Dr. Leopoldo Landaeta
Dra. Iliana Coronel

SECRETARIA EJECUTIVA

Dra. Myrna Baffi



República Bolivariana de Venezuela
Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

República Bolivariana de Venezuela
MINISTERIO DE SALUD

ACTUALIZACION – 98

COORDINACION

Dra. Zulay Montbrun de Reinfeld
Dra. Rosangela De Sario

COLABORADORES

Dra. Vilma Aliste
Dra. Esperanza Briceño
Dra. Rosangela De Sario
Dra. Francisco Javier González
Dra. Erika Holzhauser
Dr. Leopoldo Landaeta
Dra. Morella Maristani
Dra. Zulay Montbrun de Reinfeld



República Bolivariana de Venezuela
Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

República Bolivariana de Venezuela
MINISTERIO DE SALUD

COLABORADORES EXTERNOS

Dra. Esther Avila
Dra. Marisela Benaim
Dra. Marisol Benaim
Dra. Marisela Betancourt
Dr. Ricardo Fonseca
Dra. Magaly Jaramillo
Dra. Dra. Loreta Márquez
Dra. Mercedes Marquis
Dra. Mari Muiños
Dra. María Montserrat Soler
Dra. Elizabeth R. de Sanabria
Dra. Lourdes Santos
Dr. Francisco Segovia
Dra. Silvia Torbay



República Bolivariana de Venezuela
Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

República Bolivariana de Venezuela
MINISTERIO DE SALUD

CONTENIDO

**NORMAS DE LA
JUNTA REVISORA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS**

**SISTEMA DE REGISTRO NACIONAL DE PRODUCTOS
FARMACEUTICOS**



República Bolivariana de Venezuela
Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

República Bolivariana de Venezuela
MINISTERIO DE SALUD

NORMAS DE LA JUNTA REVISORA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

- *De las Atribuciones de la Junta Revisora**
- *De las Definiciones**
- *De los Poderes y Certificados**
- *De los Requisitos y Anexos de la Solicitud de Registro**
- *De la importación de Productos Sin Registro Sanitario**
- *Del Control de los Primeros Lotes de Comercialización y Lotes Subsiguientes**
- *De las autorizaciones Post-Registro**
- *Del Rechazo, Suspensión, Retiro y Cancelación del Registro Sanitario.**
- *De los nombres**
- *De la Promoción y Publicidad**
- *De la Renovación del Registro Sanitario**
- *De las Etiquetas y Empaques**
- *De la Estabilidad**
- *De las Formas Farmacéuticas, Envases y Medidas Dispensadoras.**
- *De los Excipientes**
- *De la Concesión de Audiencias**
- *De los Productos Sin Prescripción Facultativa**
- *De la Biodisponibilidad y Bioequivalencia**

5ta. Revisión /Julio 98
Caracas-Venezuela

INDICE

CAPITULO I		1
GRUPO A. De las Atribuciones de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos	1	
GRUPO B. De las Definiciones	2	
GRUPO C. De los Poderes y Certificados	19	
CAPITULO II		25
De los Requisitos y Anexos de la solicitud del Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos.		
GRUPO D. De la Información General	25	
GRUPO E. De los Requisitos y Anexos de Productos Nuevos Categoría A	28	
GRUPO F. De los Requisitos y Anexos de Productos Nuevos Categoría B	47	
GRUPO G. De los Requisitos y Anexos de Productos Conocidos	50	
CAPITULO III		51
GRUPO H. De la Importación de Productos Farmacéuticos sin Registro Sanitario	51	
GRUPO I. Del Control de los Primeros Lotes de Comercialización y Lotes Subsiguientes	52	
GRUPO J. De las Autorizaciones Post- Registro	55	

CAPITULO IV
Del Rechazo, Suspensión, Retiro y
Cancelación del Registro Sanitario
de Productos Farmacéuticos

58

GRUPO K. Del Rechazo del Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos	58
GRUPO L. De la Suspensión del Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos	60
GRUPO M. Del Retiro del Mercado de Productos Farmacéuticos	61
GRUPO N. De la Cancelación del Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos	62

CAPITULO V
De los Nombres de Productos Farmacéuticos

64

CAPITULO VI
De la Promoción y Publicidad
de Productos Farmacéuticos

69

GRUPO O. De las Disposiciones Generales	69
GRUPO P. De la Promoción y Publicidad de Productos Farmacéuticos de venta sin Prescripción Facultativa	74
GRUPO Q. De la Promoción y Publicidad de Productos Farmacéuticos de venta con Prescripción Facultativa	76
GRUPO R. De las Sanciones	79

CAPITULO VII
De la Renovación del Registro Sanitario
de Productos Farmacéuticos.

81

CAPITULO VIII De las Etiquetas y Empaques.	83
CAPITULO IX De la Estabilidad de Productos Farmaceuticos.	91
CAPITULO X De las Formas Farmacéuticas, Envases y Medidas Dispensadoras.	102
GRUPO S. De las Formas Farmacéuticas	102
GRUPO T. De los Envases	108
GRUPO U. De las Medidas Dispensadoras	110
CAPITULO XI De los Excipientes.	111
CAPITULO XII De la Concesión de Audiencias.	121
CAPITULO XIII De los Productos Farmacéuticos susceptibles de Venta sin Prescripción Facultativa.	122
CAPITULO XIV De la Biodisponibilidad y Bioequivalencia.	125

CAPITULO I

GRUPO A

DE LAS ATRIBUCIONES DE LA JUNTA REVISORA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

- 1) Evaluar la documentación científica y analítica que sustente la aprobación de los Productos Farmacéuticos.
- 2) Aprobar, suspender, rechazar, cancelar y renovar la comercialización de productos farmacéuticos.
- 3) Realizar controles de los productos farmacéuticos que se comercializan en el país.
- 4) Aprobar los protocolos de investigación clínica realizados en el país.
- 5) Emitir los dictámenes que en materia de su competencia le sean solicitados.
- 6) Conceder audiencias.

GRUPO B

DE LAS DEFINICIONES

Advertencia:

Llamado de atención, generalmente incluido en la rotulación sobre algún riesgo particular asociado al consumo del medicamento.

Alternativas Farmacéuticas:

Son productos que contienen la misma estructura molecular activa y que cumplen con los mismos estándares de calidad especificados en textos y normas oficiales pero difieren en sus derivados (sales, ésteres, complejos, etc.), forma farmacéutica, concentración, y/o vía de administración.

Balance Riesgo/Beneficio:

Proporción entre los beneficios y los riesgos que presenta el uso de un medicamento, sirve para expresar un juicio sobre la función del medicamento.

Biodisponibilidad:

Expresa la velocidad y cantidad en la cual la estructura molecular activa alcanza la circulación sistémica desde su sitio de administración.

Biodisponibilidad Absoluta:

Expresa la fracción o porcentaje de la dosis de una estructura molecular activa que alcanza la circulación sistémica, después de su administración por una vía en particular.

Bioequivalencia:

Expresa la comparación de la biodisponibilidad de equivalentes o alternativas farmacéuticas, al ser administrados en dosis equimolares y en condiciones experimentales similares. Ver Productos Bioequivalentes.

Cancelación del Registro Sanitario: Procedimiento por el cual se deja sin efecto, en forma permanente la autorización para la producción, comercialización y distribución de un producto farmacéutico.

Certificado de Autorización y Venta en el País de origen:
Ver Certificado de Producto Farmacéutico.

Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura:

Es el acto administrativo mediante el cual la autoridad sanitaria competente certifica que el fabricante al cual el certificado se refiere es objeto de inspecciones regulares para verificar el cumplimiento de las exigencias de Buenas Prácticas de Manufactura, desde adquisición de las materias primas y los materiales a la entrega del producto terminado al almacén.

Certificado de Producto Farmacéutico:

Certificación emitida por la autoridad sanitaria competente en el país de origen como parte del Sistema de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos objeto de comercio

internacional desarrollado por la OMS. Ese certificado indica en un formato único pre-establecido si en dicho país el producto tiene autorización de comercialización, bajo cuales condiciones se autoriza la comercialización, cual es la información para los prescriptores y los pacientes que acompaña la autorización, si el fabricante es objeto de inspecciones regulares para verificar el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura para la forma farmacéutica del producto al cual se refiere el certificado.

Constancia de Análisis por Terceros:

Se refiere a certificación escrita entre el contratante y el contratista en el que se establecen claramente las obligaciones y responsabilidades técnico sanitarias de cada parte y que cumpla con los requisitos de autorización de comercialización del producto en cuestión.

Constancia de Elaboración:

Documento expedido por el farmacéutico regente en el cual certifica que las muestras sometidas a registro han sido elaboradas en el laboratorio que él representa.

Constancia de Elaboración por Terceros:

Se refiere a documento notariado o legalizado vinculante entre el laboratorio solicitante del registro y el fabricante, en el que establecen claramente las obligaciones y responsabilidades técnico sanitarias de cada parte, y deben estar en consonancia con las condiciones de autorización de comercialización del producto en cuestión.

Contraindicación:

Situación clínica o régimen terapéutico en la cual la administración de un medicamento determinado debe ser evitada.

Curva Dosis/Respuesta:

Se refiere a la determinación cuantitativa de la relación entre la dosis administrada y magnitud de las respuestas en animales de laboratorio, con respecto a un patrón de referencia.

Dosis:

Cantidad total del medicamento que se administra de una sola vez.

Efecto Colateral:

Todos aquellos efectos indeseables o reacciones adversas que acompañan al efecto farmacológico buscado por la administración del medicamento.

Efecto Secundario:

Aquellos efectos colaterales que se derivan de la acción farmacológica principal del medicamento, lo que los hace frecuentemente inevitables.

Envase para Comercialización:

Envase definitivo (primario más secundario) en el cual se presentará el producto farmacéutico para la venta al público.

Envase Primario:

Recipiente o envase que se encuentra en contacto directo con la forma farmacéutica terminada hasta su utilización o duración del periodo de validez.

Envase Secundario:

Envase definitivo de distribución y comercialización o material de empaque dentro del cual se coloca el envase primario.

Ensayo Clínico:

Es el procedimiento sistemático para la evaluación de la eficacia y seguridad de los medicamentos en seres humanos.

Equivalentes Farmacéuticos:

Son productos que contienen el o los mismos principios activos, se presentan en la misma forma farmacéutica, se indican por la misma vía de administración, declaran la misma concentración, y cumplen con los mismos o comparables (según juicio de la Junta Revisora) estándares de calidad especificados en textos y normas oficiales.

Equivalentes Terapéuticos:

Son equivalentes farmacéuticos que presentan el mismo efecto clínico y perfil de seguridad al ser administrados bajo las mismas condiciones.

Especificaciones:

Descripción de los requerimientos que deben ser satisfechos por el material de inicio, empaque, productos intermediarios, a

granel y terminados. Dichos requerimientos incluyen ciertas propiedades físicas, químicas y de ser posible biológicas.

Estructura molecular activa:

Es la porción de la entidad de un principio activo responsable de la acción farmacológica específica.

Estudio Acelerado de Estabilidad:

Estudios diseñados con el fin de aumentar la tasa de degradación química y física de un medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento.

Estudios Controlados o Comparativos:

Son los ensayos clínicos en los cuales se comparan distintos tratamientos en los pacientes, y se controlan todas las variables.

Estudio Clínico Fase I:

Etapa inicial en los estudios clínicos de un medicamento cuya finalidad es la de determinar la seguridad del medicamento en seres humanos.

Estos estudios están diseñados para proporcionar información sobre la seguridad y tolerancia de los fármacos, con menos énfasis en su potencial terapéutico.

Comprende entre sus características:

- El uso de voluntarios adultos sanos (se excluyen niños, mujeres embarazadas o en edad fértil y ancianos).

- Número reducido de sujetos.
- Dosis a administrar menor que la dosis mínima eficaz en el animal de experimentación; 1/32 de la dosis terapéutica.
- Evalúa los parámetros farmacocinéticos con la administración única y múltiple.

El principal objetivo es el de evaluar el comportamiento del organismo frente al fármaco, los efectos indeseables (tolerancia) de las dosis administradas.

Secundariamente se evalúan los probables efectos farmacológicos potenciales tomando en cuenta los parámetros farmacocinéticos.

Estudio Clínico Fase II:

Etapa en los estudios clínicos de un medicamento cuya finalidad es demostrar la eficacia terapéutica, diagnóstica o preventiva de dicha sustancia en aquellas patologías para las cuales ha sido concebida.

Se divide en:

a) Fase II temprana

b) Fase II tardía

Fase II temprana:

Se utilizan pacientes afectados únicamente por la patología a tratar.

Se diseñan como ensayos abiertos de duración limitada y se establece el rango terapéutico, la curva dosis respuesta y la tolerancia.

En esta fase se estudia la farmacocinética del producto en el individuo enfermo.

Fase II tardía:

Se realiza en un mayor número de pacientes e incluye estudios comparativos con placebo.

Tiene como objetivo establecer el régimen posológico y el balance riesgo/beneficio lo cual nos conduce a comprobar la acción farmacológica del medicamento.

Estudio Clínico Fase III:

Etapa de los estudios clínicos de un medicamento cuya finalidad es confirmar los resultados obtenidos en la Fase II sobre la seguridad y, especialmente, la eficacia del mismo.

En esta fase se incluye una población de pacientes representativa del universo que pueden ser tratados con el medicamento y que pueden estar afectados por patologías diferentes o recibiendo terapias concomitantes.

Los estudios deben ser controlados, realizados según protocolos previamente establecidos con diseños doble o simple ciego, utilizando un número mayor de pacientes. En aquellos casos en los cuales no existan tratamientos alternativos o la patología no permita diseños controlados, se aceptarán estudios abiertos en esta fase.

Estudio Clínico Fase IV:

Describe el estudio del medicamento en una población muy numerosa de pacientes, generalmente aquella que se obtiene

cuando el medicamento ha sido utilizado para uso clínico, evalúa el comportamiento del producto en el contexto de la práctica clínica, además se clasifican como Fase IV estudios experimentales sobre nuevas indicaciones, posología, forma farmacéutica, grupos de pacientes especiales, asociaciones medicamentosas a dosis fijas y cualquier otro estudio experimental en el cual se evalúen modificaciones en las condiciones de registro del medicamento.

Estudios de Disolución:

Son aquellos en los que se determina el perfil o características de disolución in vitro de un producto farmacéutico.

Excipiente:

Sustancia que, en las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, no tiene actividad farmacológica. Se emplea a fin de dotar a dicha forma farmacéutica de aquellas características que aseguren la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de uno o más principios activos del medicamento.

Farmacéutico Patrocinante:

Profesional de la farmacia, cuya función es la de representar ante las autoridades sanitarias, por medio de un poder autenticado, los productos farmacéuticos sometidos a registro, responsabilizándose por la garantía de la calidad de los mismos durante la vigencia del Registro Sanitario correspondiente.

Fármaco:

Término que denota al principio activo y no al producto farmacéutico.

Farmacología:

Aquella disciplina científica que estudia la utilidad profiláctica, terapéutica o de diagnóstico de principios activos y medicamentos en el hombre, así como también el mecanismo de acción, los parámetros farmacológicos que determinan su efectividad, riesgos y sus efectos adversos.

Farmacología Clínica:

Estudio de los efectos de los medicamentos en el ser humano.

Farmacología Experimental:

Estudio de los efectos de los medicamentos en los animales de experimentación u órganos aislados.

Farmacocinética:

Estudio de la cinética de los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción de los medicamentos y sus metabolitos.

Farmacovigilancia:

Identificación y valoración de los efectos del uso agudo y crónico de los tratamientos farmacológicos en el conjunto de la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos.

Forma Farmacéutica:

Forma en la cual se presenta el producto farmacéutico terminado, a saber comprimidos, jarabes, supositorios, etc.

Fórmula Cualitativa-Cuantitativa:

Es la declaración en la cual se establecen los componentes activos e inactivos y las cantidades respectivas usadas en la fabricación de un producto farmacéutico.

Fracción Biodisponible:

Porción del principio activo administrado, que llega en forma intacta a la circulación sistémica.

Interacción:

Influencia que tiene un medicamento, alimento u otra sustancia sobre el comportamiento o la eficacia de otro medicamento, cuando ambos son administrados simultáneamente.

Liberación Modificada:

Término propuesto para referirse a cualquier forma de dosificación en la cual las especificaciones de tiempo de la liberación del principio activo y/o su ubicación, son seleccionadas para lograr objetivos terapéuticos o de conveniencia o comodidad para el paciente.

Licencia:

Derecho concedido a terceros para utilizar una patente o marca de fabrica, por medio de un contrato.

Literatura Reciente:

Se refiere a los trabajos publicados en los últimos 5 años.

Medicamento:

Es toda preparación, sustancia o mezcla de sustancias, de cualquier origen, que se destina a la contracepción, la anestesia, la prevención, el diagnóstico o la terapéutica en seres humanos o en animales. Se considera objeto de evaluación y control regulatorio toda preparación de cualquier origen que se entienda ofrecer o vender al público para ser utilizada con las mismas finalidades que los medicamentos arriba definidos, aunque su actividad no se haya demostrado.

Medicamento Esencial:

Son aquellos medicamentos de "máxima importancia, que son básicos, indispensables e imprescindibles para atender las necesidades de salud de la población y que deben ser accesibles en todo momento a todos los segmentos de la sociedad".

Método de Manufactura:

Son las operaciones involucradas en la producción de un producto farmacéutico.

Muestra:

Parte o porción finita representativa de un lote de producción o de una cantidad de medicamentos almacenados, transportada o en uso que se somete a análisis a efecto de verificar las características de calidad y su adecuación para el uso.

Patrón:

Es una sustancia usada como material de comparación para la determinación de las propiedades físico-químicas y/o

biológicas de la sustancia de interés. Se considera patrón de referencia cuando se estandariza contra un patrón oficial.

Periodo de Validez:

Intervalo de tiempo durante el cual se espera que un producto medicamentoso, si se almacena correctamente, satisfaga las especificaciones establecidas.

Poder del Patrocinante:

Facultad que da el propietario (empresa o persona natural) o una empresa representante a un Farmacéutico para que actúe en su nombre ante las autoridades sanitarias en todo lo relacionado con los trámites del Registro y Control de un producto farmacéutico en particular.

Poder del Representante:

Facultad que da el propietario (empresa o persona natural) de un producto farmacéutico a una empresa representante (laboratorio, casa de representación, etc.) para que registre, fabrique y/o comercialice dicho producto.

Precaución:

Información incluida en el rótulo del medicamento, dirigida al personal sanitario y al paciente, sobre los cuidados que se deben tomar para evitar consecuencias indeseables que podrían resultar de su uso.

Presentación:

Se refiere a la naturaleza de los diferentes envases según sus volúmenes o número de unidades del producto farmacéutico que contienen. Por ejemplo: envases de 20 ó 40 comprimidos

o envases de diversos volúmenes para productos farmacéuticos líquidos.

Principio Activo:

Es una estructura molecular o sus derivados (sal, ester, complejos, etc.) a la cual se debe el efecto del medicamento.

Productos Bioequivalentes:

Son alternativas o equivalentes farmacéuticos, con biodisponibilidades comparables cuyos efectos clínicos se asume que sean esencialmente iguales.

Producto Biológico:

Son sustancias producidas por una fuente viviente y en consecuencia, comprendería los preparados destinados en particular a desarrollar un tipo de inmunidad o relacionados con la inmunidad (vacunas, toxoides, antitoxinas, globulinas, suero antiviral, antivenina). Incluye también los hemoderivados.

Producto Conocido:

Es aquel que se presenta con los mismos principios activos, forma farmacéutica, dosis e indicaciones de otro producto ya aprobado en el país.

Producto Innovador:

Es el producto farmacéutico que primero recibió autorización de comercialización en el país en base a evaluación de eficacia, seguridad y calidad de acuerdo a los criterios vigentes al tiempo de dicha autorización.

Productos Intercambiables:

Son aquellos equivalentes farmacéuticos bioequivalentes.

Producto Multiorigen:

Son equivalentes farmacéuticos provenientes de diferentes fabricantes y que pueden ser o no ser intercambiables.

Producto Nuevo Categoría A:

Es aquel cuyo principio activo no se encuentra aprobado en el país.

Producto Nuevo Categoría B:

Es aquel cuyo principio activo se encuentra aprobado en el país y presenta: Una formulación de liberación modificada, nueva vía de administración, nueva forma farmacéutica, nueva sal de un principio activo aprobado, nueva concentración que no se ajusta al rango posológico aprobado o nueva asociación de principios activos aprobados.

Producto Terminado:

Es aquel producto que ha pasado por todas las fases de producción, acondicionamiento y liberación de lote por la persona responsable.

Protocolo Analítico:

Conjunto de indicaciones relativas al manejo de la muestra, a las pruebas, método analítico, resultados y procedimientos normalizados de operación que se deben utilizar en cada caso específico.

Prueba de Disolución:

Es la determinación de carácter farmacopeico de la velocidad de disolución de un producto farmacéutico en determinadas condiciones.

Generalmente requiere de una sola medición y sus resultados se expresan en términos del tiempo requerido para que una fracción del medicamento presente se disuelva.

Reacción Adversa:

Evento clínico adverso atribuido al uso de un medicamento.

Régimen de Dosificación:

Es la magnitud de las dosis administradas de un medicamento, el número de ellas por los intervalos de su administración.

Sinonimia: Régimen posológico.

Renovación de Registro:

Proceso mediante el cual se extiende por siete años la validez de la autorización de comercialización.

Seguridad:

Característica de un medicamento de poder usarse sin mayores posibilidades de causar efectos tóxicos injustificables.

La seguridad de un medicamento es una característica relativa.

Suspensión del Registro:

Privación temporal de la comercialización del producto hasta que se subsane la causa que ocasionó la decisión.

Unidad Posológica:

Cantidad total de sustancia activa que se administra por vez, desde un módulo de cesión determinada.

Validación:

- 1) Acción de probar que cualquier material, procedimiento, actividad, equipo o mecanismo empleado en la fabricación o control puede lograr y logrará los resultados para los cuales se destina.
- 2) La obtención y documentación de evidencia para demostrar la confiabilidad de un método de producir el resultado esperado dentro de límites definidos.

Valoración:

Se refiere a la determinación cuantitativa de la concentración o potencia del principio activo.

Valoración Biológica:

Es la determinación de la potencia en una forma farmacéutica de uno o más principios activos químicos o biológicos en comparación con un patrón de referencia, (que debe ser de la misma naturaleza fisico-química de la preparación) mediante la respuesta cuantificada que se produce en un animal entero, órgano aislado, cultivo celular, fluidos biológicos o cualquier otro reactivo biológico.

GRUPO C

DE LOS PODERES Y CERTIFICADOS

1) DE LOS PODERES.

- a) Para los productos nacionales, si el farmacéutico patrocinante no es el propietario del producto sometido a registro deberá remitirse, anexo a la solicitud, un poder autenticado del propietario (empresa o persona natural) o de su representante comercial a favor del patrocinante, cuando el propietario no es el mismo representante deberá remitir además un poder debidamente autenticado del propietario del producto al representante.

- b) Para los productos extranjeros, el farmacéutico patrocinante debe remitir anexo a la solicitud, el poder debidamente autenticado y legalizado, del propietario (empresa o persona natural) para el representante comercial nacional y para el patrocinante si fuese el caso. El poder al patrocinante puede ser también emitido por el representante comercial nacional. Si el poder se encuentra redactado en idioma extranjero, deberá acompañarse de la correspondiente traducción al castellano por un interprete público.

- c) En la solicitud de Registro Sanitario de un producto farmacéutico realizada por un nuevo patrocinante, debe presentarse el poder del mismo debidamente legalizado y/o autenticado en original. Para solicitudes posteriores, el patrocinante deberá indicar en cuál expediente se encuentra su poder original.
- d) En la solicitud de Registro Sanitario de un producto farmacéutico con un nuevo representante comercial, debe presentarse el poder del mismo, debidamente legalizado y en original. Para solicitudes posteriores el representante deberá indicar en cuál expediente se encuentra su poder original.

2) DE LOS CERTIFICADOS.

a) Certificado de Elaboración:

Para los productos nacionales se deberá anexar a la solicitud, un certificado suscrito por el regente del laboratorio fabricante, indicando que el producto sometido a registro ha sido elaborado en dicho establecimiento, bajo su supervisión.

Si el laboratorio fabricante es diferente al propietario, debe anexarse además un documento convenio de elaboración firmado entre las partes donde se establecen las obligaciones y responsabilidades técnico sanitarias.

- b) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura:**
Certificado expedido por la Autoridad Sanitaria del país correspondiente.
- c) Certificado de Aprobación de Venta otorgado por el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" Ministerio de Sanidad y Asistencia Social:**
Se otorga a solicitud del interesado cuando el producto en cuestión, haya cumplido con todas las formalidades establecidas en las Normas y Reglamentos vigentes.
- d) Certificado de Producto Farmacéutico:**
Los productos extranjeros requieren el envío de un certificado de producto farmacéutico de acuerdo a lo establecido en el Sistema de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos objeto de comercio internacional desarrollado por la OMS. Este certificado, emitido por la autoridad competente en el país exportador, debe tener una vigencia no mayor de un año previo a la fecha de la solicitud del Registro Sanitario del producto correspondiente y debe estar debidamente legalizado de acuerdo con las leyes y reglamentos vigentes.
Este certificado debe ser enviado cada 5 años y debe ser presentado inclusive en caso de que el producto farmacéutico no esté aprobado en el país de exportación.
Si el producto procede de un país en el cual no es ni fabricado ni autorizado, el solicitante deberá presentar certificados de producto emitidos por las autoridades del país de exportación y del país en el cual se fabrica

el producto terminado y ofrecer justificaciones creíbles para explicar porque la exportación no se realiza desde el país de fabricación.

Para el Registro Sanitario de un Producto Farmacéutico nuevo, se requiere además la autorización de venta en un país de alto desarrollo tecnológico.

- e) **Certificado de Producto Farmacéutico otorgado por el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" Ministerio de Sanidad y Asistencia Social:** Para otorgar un Certificado de Producto Farmacéutico, el solicitante deberá cumplir con los requisitos vigentes exigidos por la Organización Mundial de la Salud.
- f) **Certificado Analítico de la Materia Prima:** De el (los) principio(s) activo(s); debe ser emitido por el laboratorio fabricante o por el proveedor avalado por el laboratorio fabricante del producto y firmado por el farmacéutico responsable.
- g) **Certificado Analítico del Patrón:** Para aquellos patrones no oficiales, dicho certificado debe ser emitido por el laboratorio fabricante y firmado por el farmacéutico responsable.
- h) **Constancia de Análisis por Terceros:** Para aquellos productos analizados en Laboratorios Analíticos de Control de Calidad Externos, diferentes al laboratorio propietario o representante, debe presentarse una certificación escrita en la que se establecen los

acuerdos de análisis, obligaciones y responsabilidades técnico sanitarias de cada parte.

- i) **Certificado de Instalación y Funcionamiento de la Casa de Representación:**
Certificado expedido por la Autoridad Sanitaria correspondiente.

CAPITULO II

DE LOS REQUISITOS Y ANEXOS DE LA SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS:

GRUPO D

DE LA INFORMACION GENERAL:

- 1) La solicitud debe ser hecha por un farmacéutico venezolano con título venezolano de acuerdo con el Art.2 de la Ley del Ejercicio de la Farmacia, y cumplir con el Art.4 de la Ley de Colegiación Farmacéutica.
- 2) La solicitud, los anexos y cualquier otra comunicación relacionada con la tramitación de Registros farmacéuticos deberá llevar la fecha y firma del patrocinante e indicar los números de inscripción de su título en el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, en el Colegio de Farmacéuticos de la entidad regional respectiva y en el Instituto de Previsión Farmacéutica (INPREFAR).
- 3) La solicitud de Registro de Productos Farmacéuticos se debe presentar con timbres fiscales inutilizados, según la Ley de Timbres Fiscales vigente.

- 4) Comunicaciones relacionadas con el proceso de Registro de Productos Farmacéuticos, deberán ser presentadas en papel sellado, en su defecto se harán en papel común inutilizando timbres fiscales, según la Ley de Timbres Fiscales vigente.
- 5) La solicitud y cualquier otra comunicación relacionada con el proceso de Registro debe ser individual para cada forma farmacéutica, vía de administración y para cada concentración o unidad posológica del producto.
- 6) Si los recaudos y anexos que se incluyan en la solicitud de Registro están originalmente redactados en idioma extranjero deben ser acompañados de la correspondiente traducción al castellano. Para aquellos estudios preclínicos-clínicos cuya documentación sea muy extensa, se aceptará la selección de material traducido que justifique el balance riesgo/beneficio.
La Junta Revisora de Productos Farmacéuticos se reserva el derecho de solicitar la traducción de aquellos trabajos que se consideren esenciales para la evaluación del producto. Para documentos legales (poderes, certificados sanitarios), se requiere que la traducción sea efectuada por un interprete público.
- 7) No se acepta con fines de Registro Sanitario la introducción de dos o más productos farmacéuticos a base del mismo principio activo, con marca comercial diferente y proveniente de la misma casa propietaria y del mismo representante.

- 8) Se acepta con fines de Registro Sanitario la introducción de dos o más productos farmacéuticos a base del mismo principio activo, con marca comercial diferente y proveniente de la misma casa propietaria y con diferente representante.
- 9) Se acepta con fines de Registro Sanitario la introducción de uno o más fabricantes para productos nacionales o importados.
- 10) Aquellos productos farmacéuticos cuya tramitación de registro tenga una duración mayor de 3 meses sin que el interesado haya dado respuesta de los requisitos exigidos de acuerdo a la normativa de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos se considerarán automáticamente suspendidos, a menos que el interesado haga una solicitud de prórroga por escrito. Pasado este lapso se procederá a desincorporar la documentación.
- 11) El Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" se reserva el derecho de comprobar la veracidad de la información suministrada.

GRUPO E

DE LOS REQUISITOS Y ANEXOS DE PRODUCTOS NUEVOS CATEGORIA "A"

1) En todos los casos:

La solicitud debe cumplir con los aspectos de la Información General contemplados en el Instructivo del Registro Nacional de Productos Farmacéuticos.

2) En todos los casos:

La solicitud debe cumplir con los aspectos de la Evaluación Legal contemplados en el Instructivo del Registro Nacional de Productos Farmacéuticos.

Ver Norma correspondiente al Capítulo I Grupo C de los Poderes y Certificados.

3) EVALUACION FARMACEUTICA:

a) Presentaciones:

a.1) Especificar el envase primario por unidades posológicas o por unidades de volumen en cada envase de comercialización (Ej: frasco por 10,15,30 tabletas o frasco por 120 ml).

a.2) Especificar si el envase de comercialización es de venta al público y/o hospitalario.

a.3) Especificar las características del envase de comercialización (Ver Normas correspondientes al Capítulo X Grupo P y Q):

b) Etiquetas y Empaques:

Deben cumplir con las Normas correspondientes al Capítulo VIII.

c) Texto de impresión para la unidad posológica:
Cuando sea aplicable, deben cumplir con las Normas correspondientes al Capítulo VIII.

d) Materiales para análisis: muestra y patrón:

Remitir el número de muestras especificadas en el Instructivo vigente para el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos (muestras y/o patrones adicionales cuando el método analítico así lo requiera). Las muestras enviadas deben presentar las características definitivas del producto. Las etiquetas, empaques y prospectos deben enviarse impresos o escritos a máquina, anexos a cada muestra.

El o los patrones de referencia, deberán ser enviado(s) en las cantidades señaladas en el Instructivo de Registro y deben ser Oficiales y de reconocida pureza o provenientes de una entidad de carácter internacional especializada en la materia o en su defecto materia prima valorada contra un patrón de referencia.

Cuando se trate de productos biológicos, se solicitará el patrón internacional de la OMS o una preparación

de referencia estandarizada contra dicho patrón o contra una sustancia de origen natural.

e) Método de elaboración del producto:

Remitir el proceso de fabricación y diagrama detallado del mismo, el cual indique las operaciones efectuadas, equipos, puntos de control, especificaciones de los controles efectuados al producto en proceso y tamaño de lote.

Cuando se trate de un producto obtenido por bioingeniería, se debe incluir método de obtención y análisis de sistemas de expresión, banco de células huésped, producción y purificación, así como caracterización físico-química y biológica de la sustancia activa purificada.

f) Fórmula cuali-cuantitativa:

f.1) La fórmula cuali-cuantitativa del producto:

Debe ser expresada en el sistema métrico decimal por unidad posológica y en forma porcentual, señalando expresamente los principios activos y los vehículos o excipientes.

Si el principio activo se encuentra bajo la forma de sal o éster, pero es farmacológicamente activo como base, deben expresarse las cantidades en ambas formas.

Si la forma farmacéutica requiere recubrimiento, deben declararse todos los ingredientes del mismo.

f.2) Los principios activos:

Deben enunciarse por sus nombres genéricos y químicos.

f.3) La fórmula debe declararse de acuerdo con el estado físico de los ingredientes y con la forma farmacéutica.

f.4) Los principios activos:

De la fórmula deben declararse el grado de hidratación, tipo de sal, éster, los polimorfos, isómeros cuando proceda y toda otra condición que los defina.

f.5) En casos especiales la expresión de los principios activos debe realizarse en unidades biológicas, indicando si es posible su equivalencia en unidades de peso. Las unidades biológicas deben estar adecuadamente definidas y estar descritas en textos oficiales.

f.6) En caso de atomizadores y aerosoles se deben declarar los gases propulsores, expresados en porcentaje o en volumen. Si se trata de productos con válvula dosificadora, debe declararse además por cada pulverización, las unidades de concentración por volumen del(los) principio(s) activo(s).

g) Características físico químicas del principio activo:
Se deben especificar las características físico-químicas que correspondan al principio activo, tales como: nombre químico, fórmula molecular, fórmula

estructural, peso molecular, aspecto, punto de fusión, solubilidad, permeabilidad, grado de hidratación, humedad, coeficiente de partición, tamaño de partículas, tipo de isómeros, polimorfismo, cuando proceda, productos de degradación y otras impurezas y toda otra condición que los defina.

h) Características físico químicas de los excipientes:

Se deben especificar las características físico-químicas de los excipientes, tales como: nombre químico, fórmula molecular, peso molecular, aspecto, punto de fusión, solubilidad, grado de hidratación, humedad, pH, densidad, y toda otra condición que los defina.

Deben indicar además, datos sobre sus incompatibilidades y justificación de uso en la formulación propuesta.

En caso de que las monografías de los excipientes estén contenidas en textos oficiales, (Ej: USP, BP) solo será necesario indicar la referencia respectiva.

i) Certificado analítico de las materias primas(principio(s) activo(s)):

Debe(n) ser emitido(s) por el proveedor avalado por el laboratorio fabricante o por el laboratorio fabricante del producto; firmado por el farmacéutico responsable, reportando resultados solicitados en el punto g de esta Norma y deben corresponder a los lotes empleados en la elaboración del producto sometido a registro.

El certificado analítico de los excipientes se exigirá a juicio de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos.

En caso de productos obtenidos por bioingeniería indicar los bancos de células huésped.

j) Protocolo de estabilidad:

Debe cumplir con las Normas correspondientes al Capítulo IX.

k) Protocolo analítico del producto farmacéutico: Métodos y Resultados

k.1) Se deben anexar los métodos de análisis físico-químicos, microbiológicos y farmacológicos, según el caso.

Si se trata de un producto extranjero se recomienda además anexar una copia del método en inglés.

k.2) Los métodos de análisis para el producto terminado deben ser detallados, de forma tal, que puedan ser evaluados y reproducidos, y que además sean específicos para discriminar el principio activo de sus productos de degradación y de otras interferencias.

k.3) En relación con los ensayos biológicos, los mismos deben incluir todos los detalles metodológicos que requieren dichos ensayos. Ej: dosis, vía de administración, tiempo del efecto pico, sustrato biológico, preparación de la muestra y deben estar

relacionados con la indicación principal atribuida al producto.

k.4) Para los productos biológicos, debe enviarse un método de análisis oficial o internacional; el patrón correspondiente a dicho método y otras sustancias requeridas para el estudio en cuestión.

k.5) Cuando el método enviado por el fabricante de un producto biológico exija el empleo de reactivos, útiles, medios de cultivo, cepas microbiológicas o animales de experimentación, el interesado a fin de agilizar el proceso de registro los podrá proveer a los laboratorios del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", si éste lo considerase necesario. Lo mismo podrá ser aplicado para la ejecución de ensayos muy específicos, en productos no biológicos.

k.6) Cuando se trate de un producto hemoderivado o cuando en la fórmula del producto existan derivados sanguíneos de origen humano (Ej: albúmina), se debe enviar el método y resultados analíticos del despistaje de HVB (AgSHB y anticore), HVC y HIV.

k.7) Debe remitirse el certificado analítico correspondiente al lote del producto enviado, expresando la potencia, en concentración por unidad posológica y en porcentaje sobre lo declarado.

k.8) El Certificado Analítico debe reportar: características organolépticas, identidad, características físico-

químicas, pureza, potencia y disolución en los casos en que se requiera. En las formas farmacéuticas líquidas, o en polvos para preparaciones extemporáneas, debe reportarse además; el pH que garantice la estabilidad del producto por el tiempo de validez propuesto. Además debe anexarse una hoja resumen que incluya todas las especificaciones de calidad del producto terminado.

l) Protocolo analítico del patrón de referencia: Métodos y Resultados:

l.1) El método analítico del patrón debe ser detallado en forma tal que pueda ser evaluado y reproducido, y que sea específico para discriminarlo de sus productos de degradación y de otras impurezas.

En el caso de registro de productos farmacéuticos, cuyo principio activo no haya sido aprobado en el país, deberán remitir métodos de valoración que permitan cuantificar el mismo sin la utilización de un patrón de referencia, a menos que monografías de dicha sustancia existan en textos oficiales (Ej: USP, BP), y las mismas deben ser remitidas al Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel".

l.2) Cuando el método enviado por el fabricante exija el empleo de reactivos, útiles o animales de experimentación, el interesado a fin de agilizar el proceso de registro los podrá proveer a los laboratorios del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", si éste lo considerase necesario.

l.3) Debe remitirse el Certificado Análítico correspondiente al lote del patrón de referencia enviado, indicando las especificaciones.

Los certificados analíticos deberán reportar los resultados de identidad, productos de degradación, otras impurezas y potencia.

4. BIOFARMACEUTICO

a) Protocolo de Disolución: Métodos, Especificaciones y Resultados.

Requieren estudios de disolución las formas farmacéuticas sólidas orales, sistemas transdérmicos y en todas aquellas que aplique.

El protocolo de disolución debe indicar el tipo de aparato, velocidad, tiempo(s) de toma de muestra(s), volumen y medio de disolución, criterios de aceptación, porcentaje de principio activo disuelto para cada intervalo de tiempo, método detallado de análisis y resultados analíticos de cada una de las muestras ensayadas.

a.1) Para productos cuya prueba de disolución se encuentre disponible en textos oficiales, se debe remitir copia o referencia del método.

a.2) Para productos cuya prueba de disolución se encuentre disponible públicamente, pero no en textos oficiales, se debe remitir la copia de la publicación del método y cumplir con el punto 5.d.4.2. correspondiente

al Capítulo XIV de la Norma de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.

a.3) Para productos cuya prueba de disolución no se encuentre disponible, se debe remitir la cinética de disolución del producto sometido a registro correlacionada con los parámetros farmacocinéticos, debidamente justificados.

a.4) Para productos de liberación modificada, se debe remitir la justificación galénica empleada en la fabricación de los mismos que le confiere ésta característica y método detallado de disolución, que permita comprobar la liberación modificada a partir de la forma farmacéutica propuesta, anexando los resultados.

b) Bioequivalencia:

Los trabajos deben ser efectuados con la fórmula cuali-cuantitativa y la forma farmacéutica del producto sometido a registro, deben realizarse estudios a dosis única y múltiple, cuando proceda. (Ver Capítulo XIV).

5) EVALUACION PRECLINICO/CLINICO.

5.1) INFORMACION GENERAL

a) Exposición sumaria:

Resumen en el cual se señale la fórmula cuali-cuantitativa justificando cada uno de sus ingredientes y la

forma farmacéutica propuesta, además indicar mecanismos de acción, absorción, metabolismo, excreción, indicaciones, posología, vía de administración, advertencias, precauciones, contraindicaciones, reacciones adversas e interacciones.

b) Informe del material remitido:

El mismo debe ser un resumen fidedigno, objetivo y organizado de los trabajos científicos que se envían anexos al expediente. El informe debe incluir todos los datos relevantes para el estudio del producto, desde el aspecto químico hasta los trabajos clínicos en todas sus fases, incluyendo las tablas, gráficos y evaluaciones estadísticas necesarias que permitan establecer el balance riesgo/beneficio. El informe debe estar sustentado por referencias bibliográficas.

c) Tabla de contenido:

Anexo que contenga el índice que conforme el material científico remitido, que permita la búsqueda fácil de los datos que se requieran.

d) Condiciones de administración:

Especificar las indicaciones, posología, vía de administración y modo de uso.

e) Restricciones de uso:

Especificar advertencias, precauciones, contraindicaciones, reacciones adversas e interacciones.

5.2) ESTUDIOS PRECLINICOS.

a) Estudios toxicológicos:

Cada una de las pruebas debe detallar vía de administración, lapso y régimen de dosificación (debe incluir la vía y la dosis propuesta), número de animales, especies y cepas utilizadas, período de observación, condiciones de alimentación y mantenimiento, signos premortem, cambios en el peso corporal, posibles actividades biológicas observadas, evaluaciones de laboratorios y estudios anatómo-patológicos. Los resultados deben incluir las tablas, gráficos y evaluaciones estadísticas necesarias.

Tipos de estudios:

- Agudos: 0 a 7 días, debe reportarse la DL 50.
- Subagudos: mayor de 7 días y menor de 3 meses.
- Crónicos: 3,6 ó más meses, dependiendo de la posología, tiempo de administración e indicaciones.

b) Estudios toxicológicos Especiales:

Igual al punto a, de esta Norma, realizados en 3 especies de mamíferos, una de las cuales no debe ser roedora ni lagomorfa.

b.1) Fertilidad, Reproducción y Teratogenicidad
Deben comprender los siguientes aspectos:

- Efectos del principio activo en el comportamiento sexual, maduración, embarazo, parto y puerperio.
- Índice embriotóxico y fetotóxico (hasta 3 generaciones), evolución de las crías. Las pruebas deberán abarcar todo el período de gestación.
- Efectos del principio activo sobre la secreción láctea y el lactante.

b.2) Mutagenicidad y Carcinogenicidad:

Estudios sobre el potencial tumorigénico y mutagénico del principio activo (in vivo e in vitro), este aspecto reviste especial importancia cuando se trata de principios activos para ser administradas a largo plazo-Ej: antihipertensivos, antiartríticos, antiarrítmicos, vasodiladores coronarios, etc. El avance hacia este tipo de estudio dependerá de la indicación y estructura química del principio activo, del tiempo de administración y del lapso y régimen de dosificación.

NOTAS:

- 1) A criterio de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos quedarán exceptuados del envío de algunos estudios de

toxicología, los productos cuyo lapso de administración sea menor de 7 días.

- 2) Requerirán estudios de farmacodependencia los productos que por su actividad farmacológica se sospeche de potencial adictivo.

b.3) Toxicidad local:

En las formas farmacéuticas que proceda.

c) Estudios farmacológicos:.

c.1) Farmacocinética:

Estos estudios deben ser efectuados a dosis única y múltiple señalando especies utilizadas, en los mismos debe indicarse modalidad de:

1) Absorción.

2) Niveles plasmáticos indicando tiempo de toma de las muestras, área bajo la curva, concentraciones mínimas y máximas, tiempo máximo, vida media plasmática y biológica.

3) Distribución, modelo cinético a nivel de diferentes órganos, tejidos o sistemas incluyendo paso a través de la placenta y barrera hematoencefálica, posible efecto acumulativo a dosis múltiple (de acuerdo a la posología).

4) Ciclo enterohepático, metabolismo de primer paso (de acuerdo a la vía de administración propuesta).

5) Metabolismo: señalar lugar y órgano(s) metabolizante(s); mecanismos, metabolitos formados (nombre químico de los principales), actividad biológica, distribución, vía de excreción, tiempo y porcentaje de eliminación.

6) Depuración y eliminación: señalar cantidad y tiempo en que el principio activo original se elimina por diferentes vías.

Los trabajos deben incluir un diseño experimental por la(s) vía(s) y dosis propuesta(s), método analítico utilizado, sensibilidad y especificidad del mismo, procedencia del principio activo empleado.

Los resultados deben ser expresados en tablas, gráficas con evaluaciones estadísticas adecuadas al diseño experimental.

c.2) Mecanismo de acción propuesto o comprobado:

Identificación de la acción primaria del principio activo. Cuando no existan trabajos comprobatorios al respecto, es necesario que se proponga una hipótesis sustentada en trabajos científicos.

c.3) Farmacodinamia:

Actividad farmacológica "In vivo" (animal entero) e "In vitro" (células, tejidos, fluidos biológicos u órganos aislados).

Los trabajos deben incluir el diseño experimental y metodología detallados, incluyendo todos los datos que permitan reproducir el experimento.

Así mismo, los resultados deben incluir las tablas y gráficos obtenidos, evaluación estadística detallada y conclusiones.

c.4) Valoración biológica (potencia):

Cuando el producto deba ser valorado cuantitativamente por método (s) biológico (s). El o los método (s), además de cumplir con las exigencias del punto a, de esta Norma, debe (n) ser propuesto (s) por el interesado (remitir en volumen separado y rotulado "ensayo biológico") y estar adaptado (s) a la forma farmacéutica, vía de administración e indicación del producto.

Indicar en detalle los resultados en tablas, gráficos, evaluaciones farmacológicas y estadísticas, que el laboratorio ha obtenido en la evaluación del producto propuesto, anexando el (los) método (s) que hayan empleado. Cuando sea aplicable, indicar así mismo los procedimientos de extracción.

Cuando la evaluación farmacológica del producto no requiera de la valoración biológica (potencia), quedará a criterio del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" la aceptación de la actividad farmacológica,

realizada con el (los) principio (s) activo (s) puro (s) o materia prima certificada), así como la exigencia de enviar material adicional. Quedan exentos de este punto los productos biológicos.

5.3) ESTUDIOS CLÍNICOS.

Se deben enviar estudios de:

a) **Fase I:**

Deben realizarse a dosis únicas y múltiples, los mismos deben incluir absorción, niveles sanguíneos, vida media, metabolismo, distribución, eliminación, acción farmacológica (si es procedente), dosis o rango de seguridad del principio activo.

b) **Biodisponibilidad:**

Dosis única.

Dosis múltiple, cuando aplique.

Los trabajos deben ser efectuados con la fórmula cuali-cuantitativa y la forma farmacéutica sometida a registro y de acuerdo a las exigencias establecidas en las Normas correspondientes al Capítulo XIV.

b) **Fase II:**

Estos estudios deben comprobar que la acción farmacológica del principio activo es útil en terapéutica y establecer el rango de dosificación, la actividad

farmacológica, y el balance riesgo-beneficio en las indicaciones propuestas.

Comprenden dos fases:

c.1) Fase II temprana:

Permite establecer el rango terapéutico, dosis mínima efectiva/dosis máxima tolerada. Esto incluye la correlación entre los niveles sanguíneos y la vida media plasmática con el efecto terapéutico, aparición y duración de efectos indeseables (cuantificación de los mismos en relación a intensidad y severidad).

c.2) Fase II tardía:

Permite determinar el régimen posológico mediante dosis sucesivas evaluando efectividad y relativa inocuidad, debe incluir:

Evaluación detallada de los efectos farmacológicos, terapéuticos, colaterales (deseables o indeseables), tanto desde el punto de vista subjetivo como objetivo. Igualmente deben haber sido realizados en un número significativo de pacientes de acuerdo a la incidencia de la patología a tratar, que permita establecer conclusiones objetivas con relación al balance riesgo/beneficio. El diseño experimental debe ser aceptable para la fase en estudio; la evaluación estadística debe adaptarse al diseño seleccionado. Los estudios ciegos y controlados son necesarios, cuando proceda en la evaluación de la efectividad terapéutica en la Fase II tardía.

c) **Fase III:**

Deben ser realizados en una población o muestra representativa del universo que puede ser tratado con el principio activo.

Deben mostrar objetivamente la efectividad del principio activo en indicaciones específicas y precisar los efectos adversos relacionados con la misma. Los trabajos deben ser controlados y haber sido realizados con diseños ciegos. Deben remitir estudios donde se compare el fármaco con otro utilizado en la misma indicación. En caso de no existir un fármaco, la comparación debe ser realizada con placebo, procedimiento quirúrgico, clínico, etc.

En aquellos casos en los cuales no existan tratamientos alternativos o la patología no permita diseños controlados, se aceptarán estudios abiertos en esta fase.

NOTA:

Los estudios principales de la Fase II tardía y Fase III sobre los cuales se sustenta la aceptabilidad del fármaco, deberían estar preferiblemente publicados en órganos de divulgación científica reconocidos.

d) **Estudios pediátricos:**

En caso de postular el producto para ser administrado en niños, enviar estudios clínicos sobre efectividad e inocuidad que cumplan con las normativas éticas internacionales.

e) **Estudios geriátricos:**

En caso de postular el producto para ser administrado en ancianos, enviar estudios clínicos sobre efectividad e inocuidad que cumplan con las normativas éticas internacionales.

f) **Estudios farmacocinéticos en pacientes con enfermedad(es) crónica(s) concomitante(s):**

Cuando ésta modifique el comportamiento del principio activo en el organismo.

g) **Estudios de posibles interacciones medicamentosas.**

NOTA:El Instituto Nacional de Higiene se reserva el derecho de solicitar la publicación de aquellos trabajos que se consideren esenciales para la evaluación del producto.

GRUPO F

DE LOS REQUISITOS Y ANEXOS: DE PRODUCTOS NUEVOS CATEGORIA "B"

- 1) **En todos los casos:**
La solicitud debe cumplir con los aspectos de la información general, evaluación legal y evaluación químico-farmacéutica contenidas en los grupos D y E de este mismo capítulo. También debe cumplir con los aspectos de la información preclínico/clínico, que se requiera en cada caso en particular, que sustente el balance riesgo/beneficio en la nueva condición propuesta.
- 2) Cuando se registra una formulación de liberación modificada debe demostrarse y justificarse la utilidad de ésta frente a la de liberación convencional u otra de liberación modificada similar, según el caso.
Los protocolos o trabajos farmacocinéticos clínicos deben cumplir los lineamientos establecidos en el Capítulo XIV de la Norma de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.
- 3) Para formas farmacéuticas de liberación convencional cuya biodisponibilidad difiera de una forma farmacéutica ya registrada para un mismo principio activo, deben enviar estudios de bioequivalencia (Ver Capítulo XIV).
- 4) Nuevas asociaciones de principios activos ya conocidos, deben llenar los requisitos de la evaluación clínica corres-

pendiente a la Norma 5.3.d, y en los casos que se requiera, cumplir con los puntos 5.3.e.,5.3.f.,5.3.g. y 5.3.h. Grupo E Capítulo II y Normas correspondientes al Capítulo XIV.

5) Nuevas sales de un principio activo ya conocido, deben consignar estudios:

- a) Toxicológicos donde se demuestre que la nueva sal es igual o más segura de la ya registrada.
- b) Estudios de bioequivalencia en comparación con la forma farmacéutica que contenga la sal o la base aprobada por el Despacho.
- c) Estudios sobre metabolitos, órganos metabolizantes, actividad biológica de los metabolitos y su distribución y excreción y cuando lo amerite, estudios clínicos Fase III.

6) Nuevas vías de administración, deben remitir:

- a) Estudios de biodisponibilidad en el que se demuestre que al administrar el producto por la nueva vía, se alcanzan los niveles terapéuticos deseados (Ver Capítulo XIV), metabolismo, inocuidad local y estudios clínicos necesarios.
- b) Estudios de toxicología aguda, sub-aguda y crónica, cuando proceda.

7) Nuevas concentraciones de principio activo fuera del rango posológico aprobado en la misma forma farmacéutica, requieren estudios clínicos en los que se demuestre la

eficacia y/o seguridad para la concentración y rango posológico propuesto.

- 8) Productos de uso tópico y/o vías parenterales requieren estudios de toxicidad local.

GRUPO G

DE LOS REQUISITOS Y ANEXOS DE PRODUCTOS CONOCIDOS

- 1) En todos los casos la solicitud debe cumplir:
 - a) Con los aspectos de la información general, evaluación legal y evaluación farmacéutica contenidas en los Grupos D y E de este mismo Capítulo.
 - b) Con los aspectos de la evaluación preclínico/clínico correspondiente a la Información General, Norma 4.1.a. Grupo E de este mismo Capítulo.
- 2) Estudios de bioequivalencia, cuando proceda, según Normas correspondientes al Capítulo XIV.
- 3) Otros requisitos que la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos lo considere conveniente.

CAPITULO III

GRUPO H

DE LA IMPORTACION DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS SIN REGISTRO SANITARIO

- 1) Solo podrán ser importados sin el previo registro sanitario los Productos Farmacéuticos destinados a los siguientes fines:
 - a) Para ser sometidos a Registro Sanitario.
 - b) Para la Investigación Clínica, previa autorización del protocolo clínico por el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel".
 - c) Como Producto de Servicio. En este caso solo podrán ser importados por/para instituciones autorizadas para tal fin.
- 2) En todos los casos anteriormente citados, el interesado deberá solicitar a la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos la autorización correspondiente.

GRUPO I

DEL CONTROL DE LOS PRIMEROS LOTES DE COMERCIALIZACION Y LOTES SUBSIGUIENTES

- 1) Una vez emitida por el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", la Resolución de autorización de expendio del producto, se concederá un plazo no mayor a 2 años para que el producto farmacéutico sea colocado en el mercado nacional, a menos que el interesado justifique ante el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", los motivos que impidieron su lanzamiento hasta un lapso máximo de 2 años más. Si esta exigencia no se cumple se procederá a la sanción señalada en la norma respectiva.
- 2) Los interesados están obligados a participar al Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" el inicio de la comercialización del producto. Si esta exigencia no es acatada se procederá a la sanción correspondiente.
- 3) Cualquier modificación de las condiciones autorizadas deberá ser previamente aprobada por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos.
- 4) El Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" siempre y cuando lo considere conveniente hará practicar una evaluación de los productos farmacéuticos ya registrados y en venta, a fin de constatar, si cumplen las condiciones autorizadas por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos.

- 5) En el caso de un producto importado ya registrado, el interesado debe hacer la notificación del primer lote de importación, indicando las especificaciones del lote y las cantidades importadas.
- 6) Compromiso por parte de los laboratorios representantes y/o patrocinantes de comunicar al Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" cualquier efecto no descrito durante la tramitación del producto que se derive de la actividad farmacológica del mismo o de alguno de sus ingredientes y del cual se tenga conocimiento después de aprobado el producto.
- 7) Comunicar al Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" las decisiones tomadas por organismos internacionales sobre retiros del mercado, rechazos, restricciones o prohibiciones de productos farmacéuticos y las causas que motivaron tales decisiones.
- 8) Comunicar al Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" toda reacción adversa medicamentosa de la cual se tenga conocimiento.
- 9) Cuando a nivel internacional se tenga conocimiento de Reacciones Adversas Medicamentosas severas, el interesado deberá comunicarlo de inmediato al Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". Reservándose la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos el derecho de solicitar información adicional cuando sea necesario.
- 10) Enviar estudios clínicos Fase IV, especialmente, de vigilancia farmacológica tales como, estudios de casos y controles,

estudios de cohorte y reportes de casos publicados en revistas nacionales e internacionales u obtenidos a nivel del laboratorio fabricante, cuando la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos lo considere conveniente.

11) Sobre Fármacos de alto riesgo:

Los medicamentos que ofrecen beneficios favorables para patologías severas, pero que poseen un rango posológico estrecho o un potencial de riesgo elevado podrán ser registrados pero sometidos a programas específicos de vigilancia farmacológica de acuerdo con los criterios de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos.

a. Los interesados deberán remitir al Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" lo siguiente:

a.1) Anteproyecto del Protocolo de Vigilancia Farmacológica.

a.2) Nombres, Curriculum Vitae de los médicos que realizarán el protocolo.

a.3) Nombre y certificación de las instituciones sanitarias donde se llevará a cabo el proyecto.

a.4) Estudios clínicos Fase IV (casos controles, cohorte o reportes de casos aislados) que la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos considere necesario.

b. Los protocolos de vigilancia farmacológica de medicamentos específicos serán sometidos a monitoreo por el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", cuando la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos lo considere conveniente.

GRUPO J

DE LAS AUTORIZACIONES POST-REGISTRO

Se refiere a todas las modificaciones que autoriza la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos durante el proceso de comercialización del producto.

- 1) Todas las solicitudes de autorizaciones post-registro deben ser individuales, en papel sellado o en su defecto se hará en papel común, utilizando estampillas fiscales por el valor de cada papel sellado.
- 2) Nuevas presentaciones: El interesado debe justificar la razón de tal solicitud, debidamente ajustada a la posología aprobada por la Junta Revisora.
- 3) Cambio de representante: El interesado debe presentar junto con la solicitud, el documento en el que se compruebe tal modificación debidamente legalizado o autenticado.
- 4) Cambio de propietario y/o razón social de un laboratorio: El interesado debe presentar junto con la solicitud, el documento en el que se comprueben tales modificaciones, debidamente legalizados o autenticados.
- 5) Cambio de patrocinio: El interesado debe introducir el documento debidamente legalizado que lo autorice a realizar la gestión pertinente.

- 6) Extensión del período de validez: El interesado debe enviar junto con la solicitud, el protocolo de estabilidad que compruebe que el producto mantiene las especificaciones durante el período de validez solicitado.
- 7) Cambio del sistema envase-cierre: El interesado debe enviar junto con la solicitud, el protocolo de estabilidad que compruebe que el producto mantiene las especificaciones en el nuevo envase.
- 8) Cambio(s) de excipiente(s) en la fórmula: El interesado debe justificar la razón de tales modificaciones y consignar junto con la solicitud, la fórmula cuali-cuantitativa del producto reformulado, protocolo de estabilidad, cuando proceda, textos de estuches y etiquetas con las modificaciones correspondientes (si aplica). En el caso de formas farmacéuticas sólidas, el interesado deberá enviar además de los recaudos antes mencionados, resultados de pruebas de disolución que demuestren que el producto se mantiene dentro de especificación.
- 9) Cambios de indicaciones y posología: El interesado debe anexar a la solicitud, estudios clínicos de reciente publicación, que sustenten el cambio solicitado.
- 10) Cambios de vía de administración: El interesado debe anexar a la solicitud, estudios de eficacia y seguridad que sustenten el cambio solicitado.
- 11) Cambios de nombre: Ver Capítulo V, punto 10.

12) Cambios en las condiciones de prescripción de un producto, La Junta Revisora lo comunicará mediante circular dirigida a la Industria y otorgará un lapso para implantar dicho cambio.

CAPITULO IV

DEL RECHAZO, SUSPENSION, RETIRO, CANCELACION DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

GRUPO K

DEL RECHAZO DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

- 1) El Registro de un Producto Farmacéutico puede ser rechazado por las siguientes razones:
 - a) Balance riesgo-beneficio inaceptable.
 - b) Incumplimiento de las especificaciones y normas de calidad.
 - c) Otros que considere la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, previa reglamentación.
- 2) Cuando un producto durante su tramitación de registro sufre algún rechazo, el farmacéutico patrocinante debe ser informado de las razones que lo originaron.
- 3) Cuando un producto durante su tramitación de Registro es rechazado por alguna de las razones previamente estable-

cidas, el farmacéutico patrocinante podrá consignar una solicitud de reconsideración de dicha medida, indicando como han sido subsanados los defectos que lo motivaron, aportando documentos en apoyo al producto, y la cual debe efectuarse dentro de un lapso no mayor de seis meses, a partir de la fecha del oficio de rechazo. En caso de rechazo por resultados de análisis se deberá consignar además, el número de muestras necesarias para la repetición de los mismos.

GRUPO L

DE LA SUSPENSION DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

- 1) La Junta Revisora procederá a suspender la comercialización de un producto en los siguientes casos:
 - a) Por reportes de: falla terapéutica, toxicidad y/o eventos adversos severos no conocidos.
 - b) Por cambios sustanciales o mayores en las condiciones y/o especificaciones de calidad con las que fue aprobado el producto, incluyendo la biodisponibilidad y/o bioequivalencia del mismo.
- 2) En todos los casos anteriores se procederá a realizar la evaluación técnica y epidemiológica correspondiente, hasta confirmar o negar los motivos que originaron la suspensión.

GRUPO M

DEL RETIRO DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS DEL MERCADO:

- 1) Si un laboratorio farmacéutico desea retirar del mercado un producto o una presentación del mismo, debe comunicarlo previamente a la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos explicando las razones que motivan dicha decisión.
- 2) Se autorizará la suspensión temporal de la fabricación de un producto siempre que exista un equivalente farmacéutico en el mercado, y en los términos y tiempo que disponga la Junta Revisora. El incumplimiento de dicha exigencia acarreará la aplicación de las medidas administrativas o legales que mejor se ajusten a la política de preservación de la Salud Pública consagrada en la Legislación Sanitaria vigente.
- 3) La Junta Revisora se reserva el derecho de exigir la comercialización de aquellos Productos que considere de importancia sanitaria.
- 4) El patrocinante, regente, fabricante y representante están en la obligación de notificar al Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", cuando un producto por ellos elaborado o representado, fuera retirado del mercado espontáneamente, por razones sanitarias o por orden de las Autoridades Sanitarias de cualquier país. Igualmente, deben indicar las razones que dieron lugar al retiro del producto.

GRUPO N

DE LA CANCELACION DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

El Registro de un Producto Farmacéutico puede ser cancelado por las siguientes razones:

- a) Balance riesgo-beneficio inaceptable.
- b) Incumplimiento reiterado de las condiciones y/o especificaciones de calidad con las que fue aprobado el producto.
- c) Cambios post-registro sustanciales no autorizados por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, tales como: cambios cuali-cuantitativos de los principios activos, indicaciones, posología y nombre.
- d) Incumplimiento del plazo estipulado para que el producto sea colocado en el mercado farmacéutico nacional.
- e) Incumplimiento de la participación del inicio de la comercialización.
- f) Incumplimiento de las condiciones y/o especificaciones de calidad en el primer lote de comercialización.

- g) Incumplimiento de notificación a la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos de alertas a nivel nacional y/o internacional sobre restricciones del uso y retiro del producto del mercado por aparición de reacciones adversas medicamentosas.
- h) Violación reiterada de las Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos sobre Promoción y Publicidad de Productos Farmacéuticos.
- i) Suspensión de la comercialización sin haberlo notificado previamente al Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel".
- j) Otras que considere la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos.

NOTAS:

1. En caso de productos que hayan demostrado ser perjudiciales para la salud, no se concederá plazo para agotar las existencias.

2. Cuando se trate del rechazo o suspensión de un producto farmacéutico del mercado, el farmacéutico patrocinante será informado de la situación y de las razones que motivaron la acción. Una vez comunicado al Despacho de que la falla ha sido subsanada previa verificación, se procederá a revocar la medida.

CAPITULO V

DE LOS NOMBRES DE LOS PRODUCTOS FARMACEUTICOS

1) **Nombres de productos farmacéuticos a base de un solo principio activo:**

En etiquetas, empaques y prospectos debe indicarse seguido del nombre, la cantidad de dicho principio por unidad posológica, y como subtítulo debajo del nombre de patente debe aparecer la Denominación Común Internacional.

2) Se aceptan cifra(s) que expresen la cantidad de principio activo por unidad posológica, formando parte del nombre, únicamente hasta dos principios activos.

3) **Nombres de patentes iguales para diferentes sales o ésteres de un mismo principio activo, en productos pertenecientes al mismo propietario:**

Se aceptan si las características farmaco-terapéuticas y toxicológicas de dichos ésteres o sales, son iguales, y como subtítulo debajo del nombre debe aparecer la Denominación Común Internacional.

4) **Nombres de productos genéricos:**

No se acepta el nombre del laboratorio formando parte de la denominación del producto. El nombre del laboratorio propietario podrá colocarse debajo del nombre del producto, en letras más pequeñas.

N

- 5) **Nombres iguales para fórmulas y formas farmacéuticas diferentes:**
Se aceptan, siempre que tales fórmulas tengan el (los) mismo (s) principio (s) activo (s), las mismas indicaciones y las diferencias se deban únicamente a exigencias galénicas.
- 6) **Nombres de productos empleados como medios de diagnóstico:**
Se aceptan los nombres basados en sus indicaciones diagnósticas, siempre que no tengan aplicaciones terapéuticas.
- 7) **Nombres de productos farmacológicos.**
(Art.52, Numeral 2, del Reglamento de la Ley del Ejercicio de la Farmacia):
Deben llevar el nombre oficial.
- 8) En caso de **productos reformulados** se acepta, a juicio de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, colocar debajo del nombre del producto la palabra «reformulado» por un periodo no mayor de un año.
- 9) **Nombres no aceptados:**
- a) Cuando sugieran la indicación terapéutica.
 - b) Letras aisladas formando parte del nombre del producto que sugieran características y/o propiedades no atribuibles al mismo.
 - c) Los que incluyen la palabra "DOCTOR", otros títulos, o sus abreviaturas.

- d) Los que se basen en la composición del excipiente del producto.
- e) Los que se diferencien por el agregado de uno o varios números no relacionados con la fórmula y sean diferentes sus principios activos, a excepción de los productos de diálisis.
- f) Los que se presten a confusión con otros productos, en cuanto a fonética o grafología.
- g) Denominaciones de patente o de fantasía para las formas farmacéuticas.
- h) Nombres de personas y apellidos, a menos que se trate de preparaciones que, en la literatura científica mundial, figuren con los nombres de sus autores.
- i) Nombres formados por iniciales o números únicamente.
- j) Nombres de santos y de religiosos.
- k) Palabras calificativas. Salvo casos especiales a juicio de la Junta Revisora.
- l) Nombres que induzcan a confusión sobre la composición de los productos.
- m) Nombres constituidos exclusivamente por la denominación común de uno de sus ingredientes activos.

- n) Nombres acompañados de una cifra que se refiera a uno solo de los principios activos, cuando el producto contenga dos de ellos.
- ñ) Nombres de productos farmacéuticos ya aprobados, cuando la fórmula e indicaciones hayan sido modificadas. Se exceptúan aquellos productos que todavía no hayan sido puesto en venta.
- o) En los casos indicados en el Art. 52, numeral 4d del Reglamento de la Ley del Ejercicio de la Farmacia.

10) Cambio de Nombre:

Deberá hacerse la solicitud correspondiente ante la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos.

- a) Si el cambio de nombre es de un producto de marca a otro de marca o a un genérico y tiene menos de tres años de aprobado, mantendrá su número de registro, de lo contrario requerirá nuevo registro.
- b) Si el cambio de nombre es de un producto genérico a uno de marca, se requerirá de un nuevo registro.
- c) Queda a juicio de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, el nuevo registro y/o cambio de nombre de productos farmacéuticos ya aprobados que hayan tenido cambio de principio activo en la fórmula, bien sea por solicitud del interesado o a solicitud de dicha Junta.

11) La Junta Revisora de Productos Farmacéuticos se reserva el derecho a la protección de las Denominaciones Comunes Internacionales (DCI) a fin de evitar la homologación de nombres de marca análogos a los DCI.

CAPITULO VII

DE LA RENOVACION DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

Para todos los Productos Farmacéuticos aprobados en el país, se establece una vigencia del Registro de siete (07) años, a partir de la Resolución de Aprobación. Seis (6) meses antes del vencimiento de dicho registro, el Farmacéutico Patrocinante deberá consignar ante el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", la solicitud de Renovación del Registro acompañado de los recaudos especificados en la Solicitud de Renovación de Registro y su Instructivo.

- 1) El Farmacéutico Patrocinante será notificado de los resultados de la evaluación para la Renovación del Registro.
En aquellos casos que por razones de calidad deficiente, la Junta Revisora considere necesario el retiro del mercado del producto farmacéutico, el interesado podrá apelar ante el Despacho.
- 2) Los productos en proceso de Renovación de Registro se someterán a lo establecido tanto en las Normas correspondientes al Capítulo IV referente al Rechazo, Suspensión, Retiro y Cancelación del Registro Sanitario, como al programa de control del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel".

- 3) Si en el proceso de evaluación, la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos concluye que el producto ha sido ventajosamente sustituido, se cancelará el registro. Una apelación solo será aceptable si mediante estudios farmacológicos y clínicos de publicación reciente se comprueba la vigencia terapéutica del producto.
- 4) En caso de productos que hayan demostrado ser perjudiciales, tóxicos o de efecto nulo para la salud, no se les concederá derecho a apelación ni plazo para agotar sus existencias.

CAPITULO VIII

NORMA DE ETIQUETAS Y EMPAQUES

1) PRODUCTOS DE EXPENDIO CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA. ✓

a) La información a ser incluida en etiquetas, unidad posológica, empaques y prospectos debe remitirse impresa y por cuadruplicado.

b) Los textos de etiqueta y/o empaque deben contener:

b.1) Nombre del producto: La denominación genérica del principio activo, su concentración, la forma farmacéutica y la vía de administración. Cuando se trate de productos que asocien más de dos principios activos, estos no serán declarados debajo del nombre del producto.

b.2) Fórmula del producto:

b.2.1) Declarar cuantitativamente el o los principios activos utilizando la denominación genérica o en su defecto el nombre químico por unidad posológica en unidades del sistema métrico decimal, cuando así lo permita la forma farmacéutica.

b.2.2) Declarar cuali-cuantitativamente el tipo de sal o éster del (los) principio(s) activo(s).

b.2.3) Cuando el producto así lo requiera, la concentración de los principios activos se declarará en unidades de peso señalando su equivalencia en unidades biológicas.

b.2.4) En el caso de productos biológicos, debe indicarse la procedencia del sustrato biológico, debajo de la fórmula.

b.2.5) Se requieren declarar los excipientes en los siguientes casos:

- Productos de uso tópico, deben declararse cualitativamente.
- Productos de uso sistémico que contengan edulcorantes o carbohidratos:(a excepción de la celulosa),deben declararse cuantitativamente, se excluyen las formas farmacéuticas sólidas orales a excepción de las tabletas masticables y de disolución oral.
- Cuando el excipiente sea capaz de desencadenar reacciones adversas, deben declararse cualitativamente y colocar la advertencia:« No se utilice en personas sensibles o alérgicas a los componentes de la fórmula ».

- Formas farmacéuticas líquidas de uso sistémico que contengan alcohol etílico, deben declararse cuantitativamente.
- Aquellos que la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos así lo considere.

b.2.6) En caso de atomizadores y aerosoles, además de cumplir con el punto b.2.5. cuando proceda, deben declarar los gases propulsores (expresados en porcentaje o en volumen).

Los productos con válvula dosificadora, deben declarar también, por cada pulverización, las unidades de concentración/volumen del(los) principio (s) activo(s).

b.3) Fecha de vencimiento.

b.4) Número de lote.

b.5) Nombre del Farmacéutico Patrocinante.

b.6) Nombre y ubicación del Laboratorio Fabricante y del Representante del Producto.

b.7) Contenido del envase.

b.8) Instrucciones sobre el almacenamiento y conservación del producto, indicándose "Consérvese a temperatura de _____°C" o "Consérvese a temperaturas inferiores a _____°C" y demás condiciones ambientales.

b.9) En preparaciones extemporáneas:
No consumir el producto después de días de reconstituido si se mantiene a temperatura ambiente y días si se mantiene en refrigeración.

b.10) Instrucciones sobre el modo de empleo:

b.10.1) Deberá explicarse detalladamente, cuando así lo requiera. Si el texto sobre instrucciones para el uso es muy extenso, se podrá incluir la información en prospecto anexo.

b.10.2) En preparaciones extemporáneas deberá indicarse el volumen exacto de diluyente a añadir y en los casos en que se indique: "Llevar a volumen hasta la marca", deberá garantizarse que las etiquetas sean colocadas en los frascos de forma tal que el volumen final de la preparación reconstituída sea siempre el mismo.

b.11) En productos para ser administrados en gotas: el N° de gotas y la concentración por mililitro.

b.12) Indicaciones y Posología:
No se permite en etiquetas, empaques y prospectos de productos de expendio con prescripción facultativa.

b.13) Número de Registro Sanitario.

b.14) La frase "Con prescripción facultativa".

b.15) Régimen de expendio:
Deberá especificarse de acuerdo con lo siguiente:

b.15.1) Expendio con presentación del récipe respectivo.

b.15.2) Expendio con récipe archivado.

b.16) En los envases primarios: el nombre del producto, nombre(s) genérico(s), la concentración del (los) principio(s) activo(s), la vía de administración, el número de Registro, N° de lote y fecha de expiración y cualquier otra información que la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos considere conveniente, en ampollas o viales se permite que sean grabadas en el vidrio con tinta indeleble, o en etiquetas autoadhesivas.

Eliminada la JRF.
Envasada por
05/01/2007

En aquellos casos que no pueda colocarse en el envase primario la fecha de expiración y el número de lote, se deberá colocar en el empaque: **"NO DESCARTE EL EMPAQUE"**.

b.17) Para productos en envase hospitalario, la siguiente precaución: "Mantenga el envase cerrado, no manipule directamente el contenido de manera de garantizar que el medicamento conserve su estabilidad e integridad física".

b.18) Bandas de identificación:

b.18.1) Para sicotrópicos, capaces de ocasionar dependencia, una banda de color violeta vivo, visible y de un ancho mínimo de 5 mm., que correrá en sentido

vertical, que no interfiera con la lectura de los textos y destacándose claramente.

b.18.2) Para pediátricos, una banda de color amarillo, donde destaque la frase **"USO PEDIATRICO"**.

b.19) ADVERTENCIAS:

b.19.1) "Producto de uso delicado que solo debe ser administrado bajo control del facultativo. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante el período de lactancia".

b.19.2) "Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis prescrita".

b.19.3) Cuando el texto de las advertencias sea muy extenso, de manera que impida su colocación en las etiquetas y empaques, en dichos recaudos debe aparecer la siguiente advertencia: "Antes de usar el producto es importante leer la(s) advertencia(s) que aparece(n) incluida(s) en el empaque o en su prospecto interno", aprobado por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos.

b.19.4) Las advertencias y efectos adversos de cada producto o grupo farmacológico, se especifican en los capítulos correspondientes y deberán redactarse tal como haya sido formulado por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, y aparecer con letras claras y visibles.

2) PRODUCTOS DE EXPENDIO SIN PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA.

Los textos de las etiquetas y empaques de este tipo de productos deberán cumplir con las normas de productos de expendio con prescripción facultativa a excepción de las normas 1.b.12, 1.b.14, 1.b.15.y 1.b.19.

a) Los textos pueden incluir símbolos o señales gráficas destinadas a proporcionar información importante para personas analfabetas o para personas que presenten dificultades para leer y comprender las advertencias y efectos adversos relacionados con el medicamento.

b) Deberá(n) señalarse detalladamente la(s) indicación(es) y posología, en una terminología sencilla que permita el claro entendimiento por la población general.

c) **ADVERTENCIAS:**

c.1) "Si está embarazada o en período de lactancia consulte al médico antes de usar este producto".

c.2) "No use en menores de ___años", cuando proceda.

c.3) "Si los síntomas persisten con el uso de este medicamento, suspéndase y consulte al médico".

c.4) "Manténgase fuera del alcance de los niños".

- c.5) Las advertencias y efectos adversos de cada producto o grupo farmacológico, se especifican en los capítulos correspondientes y deberán redactarse tal como haya sido formulado por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, y aparecer con letras claras y visibles.
- d) Número de Registro Sanitario.
- e) La frase: "Sin prescripción facultativa".
- f) Debe aparecer la información sobre precauciones, contra-indicaciones, interacciones y modo de empleo. Si el texto es muy extenso, podrá incluirse prospecto interno.

CAPITULO IX

DE LA ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

1) RECAUDOS DE ESTABILIDAD PARA LOS PRODUCTOS FARMACEUTICOS EN PROCESO DE REGISTRO.

- a) **Principio Activo** (solamente requeridos para la solicitud de Registro de Productos Nuevos Categoría A):
Deben enviar la información inédita sobre los estudios de estabilidad química, fisico-química, disolución y microbiológica del principio activo, que sustentaron su aprobación. Se debe incluir la información disponible relativa a las vías o mecanismo de degradación del principio activo y al aislamiento, identificación, cuantificación y límites permisibles de los productos de degradación. Si la presencia de impurezas de síntesis es relevante para la estabilidad del principio activo puro o en los productos que los contengan, también se debe incluir la información disponible correspondiente.
Esta información podrá ser enviada por escrito, o en fichas microfilmadas o diskettes de computadores personales compatibles con los disponibles por los revisores, en español o inglés. El revisor podrá solicitar ampliación de la información y/o traducción parcial de la misma, cuando lo considere necesario.

b) **Producto terminado** (Requerido para la solicitud de Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Conocidos):

Deben enviar la información disponible sobre los estudios de estabilidad química, físico-química, disolución y microbiológica cuando proceda, que sirvan para sustentar la aprobación de un período de validez, el cual debe estar referido a las condiciones de almacenamiento sugeridas para el producto además remitir información de productos de degradación e impurezas si los hubiere. Las condiciones de almacenamiento y el período de validez aprobado deberán aparecer impresos en las etiquetas y empaques de cada lote del producto.

2) **PROTOSCOLOS ACEPTADOS. PARA PRODUCTOS FARMACEUTICOS EN PROCESO DE REGISTRO.**

a) Estudios de estabilidad natural, efectuados a $30^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$, y $70\% \pm 5\%$ de humedad relativa o en otras condiciones específicas de almacenamiento recomendadas según el caso, con una duración no menor al período de validez propuesto. Estos estudios son los únicos aceptados para otorgar períodos de validez comprobados y definitivos.

b) Estudios de estabilidad natural, efectuados a $30^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$, y $70\% \pm 5\%$ de humedad relativa o en otras condiciones específicas de almacenamiento recomendadas según el caso, con una duración inferior al período de validez propuesto pero no menor de 6 meses, acompañados de resultados de estudios acelerados de estabilidad, confor-

me se especifica en el aparte 2(d),(e),(f) y (g) de esta norma.

- c) Estudios de estabilidad natural, efectuados en condiciones de temperatura y/o humedad diferentes a las especificadas en los puntos (a) y (b), con una duración no menor al período de validez propuesto, acompañados de resultados de estudios acelerados de estabilidad y/o argumentaciones sustentadas científicamente y tecnológicamente, que permitan el establecimiento de un período de validez tentativo para la zona climática de Venezuela. Estas condiciones son aceptadas para productos Nuevos o Productos Conocidos, cuyos estudios fueron efectuados en Venezuela u otro país.
- d) Estudios acelerados de estabilidad que permitan la extrapolación de un período de validez tentativo. Estos se refieren a los métodos que aplican los principios de la cinética química y la Ley de Arrhenius, efectuados a dos o más temperaturas. Para productos sólidos y otros en los cuales se necesite impermeabilidad del envase para mantener las especificaciones de calidad, se requieren resultados obtenidos con stress simultáneo de temperatura y humedad conforme se especifica en el punto 2 (e), además deben cumplir con el punto j de esta norma.
- e) Para productos sólidos y otros en los cuales la permeabilidad del envase sea crítica para conservar las especificaciones de calidad, se requieren:

Estudios acelerados de estabilidad con stress simultáneo de temperatura y humedad relativa. Las condiciones aceptadas son:

45°C ± 2°C y 90% ± 5% HR durante tres (3) meses y/o 40°C ± 2°C y 80% ± 5% HR durante seis (6) meses, además deben cumplir con el punto j de esta norma.

- f) Para productos diferentes a los del punto 2 (e) (Ej. Líquidos) y cuando sea aplicable se aceptan:
Estudios acelerados de estabilidad comparativos con el producto similar registrado originalmente. Estos estudios pueden ser efectuados a una sola temperatura no menor de 45°C durante un tiempo mínimo de tres (3) meses, además deben cumplir con el punto j de esta norma. Esta modalidad solo es aceptable para productos conocidos.
- g) Para productos semisólidos (Ej: cremas, ungentos, geles, pomadas), óvulos y supositorios, se aceptan:
Estudios acelerados de estabilidad efectuados a 40°C ± 2°C por un tiempo mínimo de seis (6) meses, cuando no haya interacción entre el envase y el producto, además deben cumplir con el punto j de esta norma. Esta modalidad solo es aceptable para productos conocidos.
- h) Estudios acelerados de estabilidad comparativos con un producto del mismo Fabricante que tenga un período de validez comprobado o definitivo, cuando el producto sometido a registro se presente en la misma forma farmacéutica, en cantidades o concentraciones diferentes a las ya registradas.

- i) Cualquier otra modalidad de estudios de estabilidad debidamente diseñado y/o argumentos, sustentados científica o tecnológicamente.
- j) Los estudios acelerados de estabilidad deberán venir acompañados de estudios de estabilidad natural, efectuados por lo menos, por un período de seis (6) meses.

3) RECAUDOS DE ESTABILIDAD PARA LOS PRODUCTOS FARMACEUTICOS CON SOLICITUDES . DE CAMBIOS POST-REGISTRO:

Requieren la presentación de recaudos de estabilidad las solicitudes de cambio en:

- a) El sistema de envase y/o cierre, a menos que se demuestre que el cambio no afecta la integridad del producto.
- b) La formulación (excipientes), cuando proceda.
- c) El método de elaboración del producto
- d) El método de obtención, especificaciones físico-químicas y/o proveedor del principio activo.
- e) Cambio de fabricante del producto, a menos que se demuestre que los puntos a, b, c, y d permanezcan inalterables.

4) PROTOCOLOS Y DOCUMENTOS ACEPTADOS EN SOLICITUDES DE CAMBIOS POST-REGISTRO.

- a) Estudios equivalentes a los especificados para las solicitudes de registro.
- b) Estudios acelerados comparativos entre el producto modificado y el producto original del mismo fabricante. Estos se aceptan para sustentar todos los cambios contemplados en el punto 3 a excepción de e.
- c) Declaración firmada por el Regente de que el Cambio de Fabricante del Producto fue debidamente evaluado y no implica los cambios contemplados en 3a,3b,3c y 3d. Generalmente, esto será suficiente para continuar con el período de validez aprobado en el Registro.
- d) Declaración firmada por el Regente de que el Cambio de Fabricante y/o Proveedor del Principio Activo fue debidamente evaluado y no implica cambios en las especificaciones originales del producto. Se debe anexar copia del certificado de análisis con sus especificaciones suministradas por el nuevo Fabricante y/o Proveedor así como también del laboratorio de control de calidad del fabricante del producto. Generalmente esto será suficiente para continuar con el período de validez aprobado en el Registro.

NOTAS:

- 1) Para los productos en proceso de Registro sustentados con los recaudos contemplados en los puntos 2-b al i se otorgarán

períodos de validez tentativos, cuya extensión dependerá de la calidad de los recaudos enviados. Por lo tanto, se requiere de la firma de un Compromiso de Comprobación del mismo con estudios de estabilidad natural (Compromiso de Estabilidad). La periodicidad de los informes correspondientes será establecida por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos.

2) Para los productos con solicitudes de cambio postregistro, sustentados con los recaudos contemplados en los puntos 4a al 4d, se requiere compromiso de estabilidad cuando el periodo de validez aprobado en el registro fuese tentativo.

3) Se aceptan cinco (5) años como período de validez máximo, aún para aquellas preparaciones farmacéuticas llamadas ESTABLES.

5) REQUISITOS DE LOS RECAUDOS DE ESTABILIDAD.

- a) Los resultados de estudios de estabilidad que sustenten un período de validez en el registro, deben ser presentados individualmente por lo menos para los tres primeros lotes industriales del producto o para tres lotes pilotos o semi-industriales elaborados con la misma fórmula, proceso de manufactura y condiciones generales declaradas para los lotes industriales. El número de unidades de los lotes deben constituir una muestra significativa del previsto para los lotes industriales y debe declararse el tamaño de los lotes.

- b) Se deben presentar resultados por separado para cada uno de los sistemas envase-cierre propuestos para la comercialización del producto.
- c) Cuando se trate de productos sólidos para ser reconstituidos antes del uso (Ej. Polvos para suspensión o soluciones de uso oral, inyectables, etc.) se deben presentar también datos con el producto reconstituido que avalen el período de validez después de la reconstitución para las diferentes condiciones de almacenamiento propuestas, y además como compromiso deben enviar resultados que comprueben su estabilidad reconstituida al cumplimiento del periodo de validez asignado.
- d) Se debe declarar el método analítico utilizado y su fuente. Si la fuente es bibliográfica bastará con que se anexe fotocopia del original y su correspondiente traducción al castellano, indicando si se efectuaron modificaciones; si la metodología es inédita debe ser descrita detalladamente. Si existen especificaciones de límites permitidos para algún producto de degradación y otras impurezas relevantes para estabilidad, la metodología enviada también deberá incluir lo correspondiente a su cuantificación.
- e) Los resultados para cada lote por separado deben ser presentados tabulados adecuadamente, indicando para cada uno de los tiempos de muestreo, expresados en años, semanas, meses o días:

- e.1) Fecha correspondiente.
- e.2) Valores de temperatura y humedad relativa registrados en el ambiente.
- e.3) Resultados de potencia obtenidos expresados en términos de valor absoluto promedios \pm desviación estandar y porcentaje referido al contenido declarado.
- e.4) Resultados de cuantificación de los productos de degradación en los mismos términos empleados para el principio activo, cuando existan especificaciones de límites. Si las concentraciones no son cuantificables, los resultados deben ser referidos a los límites de sensibilidad del método.
- e.5) Resultados de los parámetros indicativos de la estabilidad física, fisico-química, disolución (si se aplica), microbiológica (si se aplica) y organolépticas del producto, relevantes para estabilidad. En particular, se deben incluir datos correspondientes a las especificaciones de liberación de los lotes.
- f) El tratamiento matemático y estadístico de los resultados de potencia para el establecimiento del período de validez, debe ser apropiado y presentado en forma detallada y gráfica, para los datos absolutos de cada uno de los lotes por separado. El período de validez de cada lote debe ser calculado en términos de límites de confianza 95%, referido al porcentaje de la potencia declarada. Se acepta que el período de validez

finalmente propuesto sea calculado con los promedios de los lotes evaluados cuando ello sea estadísticamente factible, en cuyo caso también se deben presentar cálculos y estadística correspondiente.

Durante el período de validez propuesto y calculado en función de la potencia del principio activo, el producto no debe sufrir cambios significativos en los parámetros indicativos de su estabilidad física, físico-química, disolución (cuando aplique) y microbiológica (cuando aplique).

Cuando los cambios de potencia no sean significativos y obviamente no requieran cálculos (casos de principios activos muy estables), el período de validez se sustentará principalmente en función de los demás datos de estabilidad antes mencionados.

- g) Para formas farmacéuticas inyectables de múltiples dosis, productos de uso ótico, nasal y oftálmicos, cuyo vehículo sea acuoso, debe presentarse como parte de la estabilidad microbiológica, los resultados de ensayo de eficacia del agente preservativo empleado, de forma tal que se compruebe que el producto mantiene su esterilidad por el período de validez propuesto.
- h) El fabricante debe detallar las especificaciones de la potencia mínima aceptable para la liberación de los lotes (aprobado en el momento de la fabricación) de forma tal que se garantice el contenido del principio activo durante el período de validez propuesto.

- i) Los interesados deben enviar la discusión y conclusiones del estudio indicando el período de validez solicitado y las condiciones de almacenamiento.
- j) En el protocolo de estabilidad se debe indicar el nombre y la firma del profesional responsable del protocolo de estabilidad, así como el nombre del laboratorio donde se llevó a cabo dicho estudio.
- k) Si en los análisis de control, el producto no cumple con los criterios de aceptación, se tomarán las medidas contempladas por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos.
- l) Si el fabricante no da cumplimiento al compromiso de estabilidad previamente adquirido, será motivo de sanción por parte de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos; en caso de reincidir se suspenderá el permiso de comercialización.

CAPITULO X

DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS, ENVASES Y MEDIDAS DISPENSADORAS.

GRUPO S.

DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS

Las denominaciones de patente o fantasía en idiomas extranjeros para las formas farmacéuticas, no son aceptadas.

1) Aerosoles para aplicación dermatológica:

Precaución: "Evítese su inhalación"

2) Aerosoles con clorofluorocarbonados:.

Sólo se aceptan en productos indicados en afecciones broncopulmonares, cuando los interesados comprueben:

- a) Que técnicamente no existe otra alternativa posible al uso de los clorofluorocarbonados como propelentes en el producto.
- b) Inocuidad y ventaja del producto bajo la forma de aerosol conteniendo clorofluorocarbonados como propelentes, frente a otras vías de administración y en otras formas farmacéuticas.

3) Cápsulas, comprimidos y granulos:

Deben estar en envases herméticamente cerrados o protegidos individualmente en material apropiado, según el caso.

4) Comprimidos o tabletas y cápsulas:

Tiempo máximo de desintegración aceptado: media hora.

Se podrán considerar tiempos de desintegración para comprimidos y cápsulas no convencionales en particular, cuando el tiempo propuesto esté avalado y justificado.

Deben anexar protocolo de disolución según Normas correspondientes en el Capítulo XIV salvo aquellas excepciones que así lo considere la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos o textos oficiales.

5) Elixires:

Sólo se acepta un contenido de alcohol entre el 4% y el 20%.

6) "Gotas" como forma farmacéutica:

No se acepta sino la de solución, emulsión o suspensión en gotas.

7) Grageas:

Tiempo máximo de desintegración aceptado: una hora.

Se podrán considerar tiempos mayores de desintegración para grageas no convencionales.

Se exige prueba de disolución, salvo excepciones que considere la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos o textos oficiales.

8) Inyectables:

a) Deben declarar

a.1) Preservativos y gas empleado en la elaboración del producto, según el caso.

a.2) Métodos de esterilización.

a.3) Ensayos de esterilidad.

a.4) Los métodos para el control de la determinación de partículas en suspensión.

b) **Inyectables de pequeño volumen:** (Volumen nominal de 10 ml ó menos, que de ordinario se administra con jeringa), deben declarar el volumen nominal y exceso de volumen prescrito.

c) **Inyectables de gran volumen:** (Volumen nominal mayor de 10 ml, que de ordinario se administra por perfusión o inyección gota a gota), deben declarar ensayo para pirógenos y en las soluciones hipertónicas colocar la advertencia: "Solo para uso intravenoso. Su administración debe realizarse empleando la dilución sugerida, y bajo supervisión médica."

d) **Polvos para preparación extemporánea de productos inyectables:** (Se transforman en líquidos inyectables, mediante la adición de un diluyente

apropiado en el momento de utilizarlos), deben declarar uniformidad del contenido y composición y pH del diluyente. Cuando el diluyente no sea agua destilada o solución fisiológica, debe llevarlo anexo al producto.

e) Inyectables de dosis múltiples en frasco ampolla:
Deben contener no más de 5 unidades posológicas por frasco. Además deben cumplir con la Norma 5.g, correspondiente al Capítulo IX.

f) Inyectables por vía intravenosa:

Advertencia: "La vía intravenosa sólo debe ser usada cuando está formalmente indicada, cuando la urgencia la requiera y/o cuando esté contraindicada otra vía de administración, preferentemente en pacientes hospitalizados y bajo supervisión del médico".

9) Productos con fórmulas diferentes, para uso diurno y nocturno, presentados en un mismo empaque:

Cada uno de ellos debe presentarse en envases primarios individuales, señalando el nombre del producto y la especificación respectiva de uso diurno o nocturno. La etiqueta de cada empaque debe indicar la fórmula correspondiente.

10) Productos oftálmicos:

Deben declarar:

- a) Método de esterilización y/o preservativos utilizados en los productos.
- b) Ensayos de esterilidad.

- c) Límites de pH.
- d) Isotonicidad.
- e) Eficacia del agente preservativo, de acuerdo a la Norma 5.g, correspondiente al Capítulo IX.

11) Productos nasales de uso también oftálmicos:

Deben adaptarse a las exigencias que rigen para las preparaciones oftálmicas. Ver Norma anterior.

12) Productos fotosensibilizantes:

Para aquellos productos de administración tanto sistémica como tópica, se exigirá la siguiente precaución:

"Durante la administración de este producto debe evitarse la exposición al sol por el riesgo de fotosensibilización".

13) Soluciones de volumen bebibles:

Advertencia: "Sólo para uso oral, no se inyecte".

14) Soluciones de volumen cuya fórmula permita la administración oral y parenteral:

No se acepta que las formas bebibles se amparen bajo el mismo número de registro de la forma inyectable.

15) Soluciones para aplicación tópica:

Deben anexar el aplicador correspondiente cuando lo requiera.

16) Soluciones, Suspensiones, Emulsiones, Jarabes y Elixires:

a) No se acepta la denominación **LIQUIDO** como forma farmacéutica.

b) Aquellas de uso oral, deben declarar el contenido de alcohol etílico y azúcar en su composición así como el pH del producto terminado.

17) Supositorios y oculos:

Requieren estudios de inocuidad local.

Para acción sistémica:

Se aceptan si se comprueba que el principio activo, en la forma farmacéutica propuesta, se absorbe de manera regular y alcanza niveles sanguíneos, comparables a la obtenida por vía oral.

18) Suspensiones:

Advertencia: "Agítese antes de usarse. Si no se homogeniza, no se administre".

19) Unguentos, pomadas, cremas, geles y similares:

Sólo se aceptan en tubos colapsibles para venta al público y en tarros para su uso hospitalario.

GRUPO T.

DE LOS ENVASES

Se deben indicar las características del envase de comercialización y los materiales del sistema envase-cierre y sus especificaciones.

1) **Aerosoles:**

El envase debe garantizar una exacta dosificación por atomización, así como una liberación mínima de propelentes al medio ambiente.

2) **Ampollas:**

Deben estar provistas de un rodete o "cuello" de corte que permita su apertura en forma fácil y segura. No se aceptan, que preparaciones para uso oral sean envasadas en ampollas, debido a los peligros a que se expone al paciente.

3) **Envase Hospitalario (igual o mayor a 100 unidades posológicas) conteniendo tabletas, grageas o cápsulas:**

Cuando sea posible, las unidades deben presentarse en sobres o tiras individuales, herméticamente cerrados. En caso contrario, deben cumplir con la Norma b.18, correspondiente al Capítulo VIII.

4) Envases plásticos para inyectables de gran volumen, en solución:

Se aceptan, cuando los envases y aditamentos permitan observar el aspecto de las soluciones.

No se acepta el polietileno de baja densidad, por no permitir el control óptico del contenido del envase.

Se aceptan los envases de plástico que contengan policloruro de vinilo. El laboratorio fabricante debe comprobar que no se libera el monómero cloruro de vinilo durante el período de validez propuesto. Compromiso de informar al despacho cualquier efecto adverso de tipo tóxico o cancerígeno atribuido al uso de los envases de policloruro de vinilo a nivel mundial.

5) Frasco-ampolla:

Se acepta que soluciones orales sean envasadas en frasco-ampolla y deben llevar la siguiente advertencia: "No se inyecte. Solo para uso oral".

Deben estar sellados con tapas de goma y retapas de metal, y estar protegidos por un empaque.

6) Bandas de Garantía:

Todos los productos, con excepción de los envasados herméticamente (tales como ampollas, latas selladas) deberán estar provistos de una banda o dispositivo de seguridad que garantice la inviolabilidad del producto.

GRUPO U.

MEDIDAS DISPENSADORAS

Cuando los productos requieran una medida dispensadora anexa, ésta debe estar debidamente calibrada.

1) **Cánulas:**

Deben presentarse individual y convenientemente protegidas.

2) **Copitas para aplicación de productos oftálmicos:**

Deben presentarse protegidas por una envoltura individual que garantice su esterilidad. El material de las copitas debe resistir la temperatura de ebullición del agua. Debe incluir instrucciones para esterilización.

3) **Goteros:**

Deben estar debidamente calibrados, en mililitros y/o en gotas por mililitros.

Para productos oftálmicos sólo se aceptan frascos goteros sin goteros anexos; los mismos deben garantizar la estabilidad y esterilidad del producto. Deben señalar como advertencia: "No permitir el contacto del gotero con la parte afectada y manejarlo con cuidado para evitar la contaminación del producto".

4) Medidas graduadas para productos de uso oral pediátrico:

Todo producto de uso oral pediátrico debe incluir en el empaque una medida graduada, con el fin de facilitar su administración.

CAPITULO XI

DE LOS EXCIPIENTES

NORMAS GENERALES:

- 1) Declarar en la formula cuali-cuantitativa de las Solucitudes de Registro, los excipientes que componen la misma, de acuerdo a la Denominación Común Internacional o el nombre químico(ver Norma 3f.1 y 3h, Grupo E Capítulo II) . . .
- 2) Declarar en la formula cuali-cuantitativa de los textos de etiquetas, empaquesy prospectos si los hubiese, se deben declarar los excipientes que contiene el producto, según el caso(ver Normas correspondientes al Capítulo VIII).

NORMAS INDIVIDUALES:

- 1) **Acetato fenil mercúrico:**
Se acepta como preservativo en concentraciones de 0,002 a 0,125%.
- 2) **Acido bórico y boratos como estabilizadores:**
No se aceptan en soluciones inyectables, debido a que producen hemólisis.
- 3) **Acido salicílico en productos destinados a la administración oral:**
No se acepta por ser queratolítico.

- 4) **Acido sórbico:**
No se acepta por ser sensibilizante.
- 5) **Absorbentes (deshidratantes) contenidos en sobres, cápsulas, etc., e incluidos en el envase del producto:**
Debe aparecer en el dispositivo que los contiene, un texto que indique la naturaleza de la(s) sustancia(s), y que las mismas no deben ser ingeridas.
- 6) **Agua como vehículo para nitrito de sodio:**
No se acepta, por la inestabilidad de la sustancia activa en medio acuoso.
- 7) **Agua para inyección:**
Debe llenar los requisitos exigidos por textos oficiales.
- 8) **Alcanfor:**
Se acepta como correctivo de sabor en una dosis total diaria inferior a la dosis terapéutica mínima.
- 9) **Alcohol bencílico como preservativo.**
Debe llevar la siguiente advertencia: "No se administre en neonatos prematuros".
- 10) **Alcohol metílico:**
No se acepta, por ser tóxico.
- 11) **Alcohol Isopropílico para uso externo:**
Se acepta, hasta el 70%.

12) Antibióticos como preservativos en productos biológicos:

Se aceptan, únicamente en productos biológicos que no puedan ser esterilizados o preservados por otros medios. En los textos de etiquetas y empaques, debe indicarse la existencia del antibiótico y su finalidad.

13) Azúcar e hidratos de carbono:

Deben declararse cuantitativamente, en la fórmula que aparece en etiquetas, empaques y prospectos. Se excluyen las fórmulas farmacéuticas sólidas orales a excepción de las tabletas masticables y de disolución oral.

14) Antisépticos como preservativos en productos inyectables de dosis únicas (ampollas):

No se aceptan, excepto cuando el fabricante compruebe que el producto no pueda ser esterilizado.

15) Ciclamato:

Dosis máxima diaria: 3500mg para adultos y 1200mg para niños de peso corporal superior a 25 Kg. Para niños menores, se aceptan dosis proporcionalmente más reducidas.

Debe declararse cualitativamente en las etiquetas y empaques que lo contenga

La ciclohexilamina contenida en el ciclamato, no debe exceder de 25 p.p.m. (partes por millón).

16) Colorantes artificiales y naturales permitidos:

Los colorantes listados a continuación deberán cumplir con las especificaciones de calidad, restricciones, usos y

concentraciones permitidas según textos oficiales tal como el Code of Federal Regulations (CFR).

FD&C Azul N°1	CI.42090
FD&C Azul N°1 Laca de Aluminio	CI.42090:1
FD&C Azul N°2	CI.73015
D&C Azul N°4	CI.42090
FD&C Verde N°3	CI.42053
D&C Verde N°5	CI.61570
D&C Verde N°6	CI.61565
D&C Verde N°8	CI.59040
D&C Naranja N°4	CI.45510
D&C Naranja N°5	CI.45370:1
D&C Naranja N°10	CI 45425:1
D&C Naranja N°11	CI 45425
FD&C Rojo N°3	CI 45430
FD&C Rojo N°4	CI 14700
D&C Rojo N°6	CI 15850
D&C Rojo N°7	CI 15850:1
D&C Rojo N°17	CI 26100
D&C Rojo N°21	CI 45380:2
D&C Rojo N°22	CI 45380
D&C Rojo N°27	CI 45410:1
D&C Rojo N°28	CI 45410
D&C Rojo N°30	CI 73360
D&C Rojo N°31	CI 15800:1
D&C Rojo N°33	CI 17200
D&C Rojo N°34	CI 15880:1
D&C Rojo N°36	CI 12085
FD&C Rojo N°40	CI 16035

FD&C Rojo N°40 Laca de Aluminio	CI 16035
D&C Violeta N°2	CI 60725
FD&C Amarillo N°5 (Tartrazina)	CI 19140
FD&C Amarillo N°6	CI 15985
Ext.D&C Amarillo N°7	CI 10316
D&C Amarillo N°8	CI 45350
D&C Amarillo N°10	CI 47005
D&C Amarillo N°11	CI 47000
Hidróxido de aluminio seco (Alúmina)	CI 77002
Carbonato de calcio	CI 77220
Cantaxantina	CI 40850
Caramelo	
β-Caroteno	CI 75130
Extracto de cochinilla,	CI 16255
Complejo clorofila,cobre,sodio,potasio	CI 75810
Dihidroxiacetona	
Oxícloruro de bismuto	CI 77163
Oxido de hierro rojo	CI 77491
Ferrocianuro férrico amónico	CI 77510
Ferrocianuro férrico	CI 77520
Hidróxido de cromo verde	CI 77289
Oxido de cromo verde	CI 77288
Guanina	CI 75170
Mica	CI 77019
Talco	
Dióxido de Titanio	CI 77891
Polvo de aluminio	CI 77000
Polvo de bronce	CI 77400
Polvo de cobre	
Oxido de zinc	
Azafrán	

Cúrcuma	
Onoto	CI 75120
Carmín	CI 75470
Remolacha	
Malba Arbórea	
Indigo	
Tornasol	

Se aceptarán otros colorantes cuyo uso en productos farmacéuticos e inocuidad hayan sido ampliamente comprobados.

- 17) **Colorantes en soluciones de Vitamina B12:**
No se aceptan por enmascarar el color natural de dicha vitamina.
- 18) **Colorantes en soluciones que contengan eserina:**
No se aceptan, ya que pueden enmascarar la descomposición de la eserina en rubroeserina.
- 19) **Colorantes oscuros en asociaciones líquidas de Hierro y Vitamina C:**
No se aceptan, ya que pueden enmascarar la oxidación de dicha vitamina.
- 20) **Correctivos de sabor y olor:**
Deben garantizar su inocuidad y uso en productos farmacéuticos. En caso de que la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos lo considere conveniente, se solicitará el envío de los certificados correspondientes.

- 21) **Colombo:**
Se acepta como amargo. No se admiten otras indicaciones.
- 22) **Etilenglicol y Dietilenglicol:**
No se aceptan.
- 23) **Excipientes nuevos.**
La aceptación de nuevos excipientes en productos farmacéuticos estará condicionada por una valoración riesgo-beneficio. Los interesados deberán enviar estudios publicados en los cuales se evalúe la toxicidad y la farmacología del principio activo del producto en forma individual y asociada al nuevo excipiente propuesto.
- 24) **Excipientes grasos u oleosos, en productos para aplicación nasal.**
Deben llevar la advertencia: "El uso de este producto no es aconsejable en terapéutica infantil".
- 25) **Excipientes con nombre de fantasía:**
Se aceptan en etiquetas y empaques. En la solicitud de registro deben declararse además, los nombres químicos y genéricos.
- 26) **Fenol:**
Se acepta en inyectables, al 0,5%, debe declararse.

- 27) **Lanolina:**
En etiquetas y empaques, colocar la Advertencia: "Sustancia altamente sensibilizante".
- 28) **Mentol:**
Se acepta como correctivo del sabor en una dosis total diaria, inferior a la dosis terapéutica mínima.
- 29) **Oxido de hierro:**
Se acepta como colorante en productos farmacéuticos. Su uso no debe exceder la cantidad de 5 mg/día/individuo calculado como hierro elemental.
- 30) **Parabenos usados localmente:**
Advertencia: "Este producto contiene parabenos, sustancias sensibilizantes que pueden ocasionar reacciones alérgicas en personas sensibles.
En caso de presentarse dermatitis, eritema o agravarse las lesiones pre-existentes, descontinúese su uso y consulte al médico".
Información al gremio médico: "En todo paciente con dermatitis crónica refractaria al tratamiento, se recomienda realizar la prueba de sensibilidad a los parabenos".
- 31) **Plastibase para uso oftálmico:**
No se acepta.

32) Polietilenglicol en inyectables:

Se acepta en concentraciones no mayores de 2%. En casos especiales y para facilitar la disolución del compuesto, se podrán aceptar concentraciones superiores, previa comprobación de la inocuidad de la concentración propuesta. El polietilenglicol 300 y 400 pueden ser utilizados en productos parenterales hasta una concentración máxima de 20%.

33) Principios activos utilizados como excipientes:

Solo se aceptarán si no pueden ser sustituidos por otras sustancias y siempre que se encuentren a dosis muy por debajo de su dosis terapéutica.

No se aceptan postulados terapéuticos. Debe declararse la finalidad galénica de su uso en la fórmula, cuando sean incompatibles farmacológicamente con algún ingrediente de la misma.

34) Propelentes a base de clorofluorocarbonados

No se aceptan, excepto en productos indicados en afecciones broncopulmonares.

35) Propilenglicol:

La concentración máxima permitida como disolvente en soluciones:

- Parenterales es de 40 %.
- Orales es de 25 %.
- Tópicas es de 70 %.
- Aerosoles es de 30 %.

Advertencia destinada al gremio médico: El propilenglicol a dosis altas y por tiempo prolongado tiene efectos depresores del sistema nervioso central y aparato cardiovascular, hemolíticos y efectos irritativos intensos en el sitio

- 36) **Quina.**
Se acepta como amargo.
- 37) **Sacarina:**
Debe declararse cuantitativamente en etiquetas y empaques
Se fija para la sacarina contenida en productos farmacéuticos una dosis máxima diaria de 5 mg/kg de peso.
No se permite ningún tipo de publicidad sobre la sacarina, sus sales y otros edulcorantes artificiales utilizados como excipientes.
- 38) **Sorbitol:**
Se acepta como edulcorante.
- 39) **Tartrazina:**
Advertencia: "Este producto contiene Tartrazina, colorante que puede ocasionar reacciones alérgicas".
- 40) **Thimerosal:**
Se acepta como preservativo en productos que no puedan ser esterilizados o preservados por otros medios; ha una dosis máxima que no exceda de 0,01 %. Debe declararse cuantitativamente en etiquetas y empaques.
Advertencia: "Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al thimerosal o a otros compuestos de mercurio".

CAPITULO XII

DE LA CONCESION DE AUDIENCIAS

- a) Toda solicitud de audiencia será por escrito, y en ella deberá especificarse detalladamente cada uno de los motivos que justifiquen dicha audiencia.
- b) Salvo casos excepcionales la representación de los interesados no deberá ser mayor de tres (3) personas. Sus nombres deben aparecer en la solicitud, así como la naturaleza de su respectiva representación (Regente, Especialista, Gerente, Intérprete)
- c) La concesión de audiencia quedará a juicio de la Junta Revisora, la cual informará por escrito a los interesados sobre lugar, hora y fecha de su realización, su duración, así como el temario a ser discutido en relación a lo solicitado.
- d) Según la naturaleza del temario a discutir, la audiencia podrá ser efectuada con la Junta en pleno, con solo algunos de sus integrantes, o bien con personal especializado del Despacho, autorizado para ello.

CAPITULO XIII

DE LOS PRODUCTOS FARMACEUTICOS SUSCEPTIBLES DE VENTA SIN PRESCRIPCION FACULTATIVA

- 1) Solo podrán considerarse bajo este régimen de dispensación aquellos productos farmacéuticos que:
 - a) Estén constituidos preferiblemente por un (1) solo principio activo o por asociaciones de larga y reconocida trayectoria terapéutica.
 - b) Hayan sido comercializados en forma ininterrumpida en el país por un mínimo de cinco (5) años.
Queda a criterio de la Junta Revisora la modificación de este lapso.
 - c) Posean un amplio índice terapéutico: el producto debe tener una efectividad comprobada con efectos adversos mínimos o de poca significación clínica (balance beneficio/riesgo).
 - d) Posean vigencia terapéutica.
 - e) Su rango posológico sea amplio y susceptible de ser adaptado en función de la edad y peso del paciente.
 - f) No desarrollen taquifilaxia y/o dependencia.

- g) Estén destinados al tratamiento sintomático de procesos o entidades clínicas bien definidas y de uso justificado.
 - h) Sean de administración oral o de aplicación tópica (piel o mucosas). En estos últimos casos, ha de comprobarse ausencia de absorción.
 - i) La administración accidental o intencional de dosis elevadas, no represente un peligro grave e inminente para el paciente.
 - j) Sean estable a temperatura ambiente y a la luz, por el periodo de validez propuesto y los productos de degradación no sean tóxicos.
 - k) Estén indicados en cuadro clínico banal, transitorio en el que preferiblemente prevalece un solo síntoma, el cual ha de ser fácilmente identificable y no ponga en peligro la vida del paciente.
- 2) En los tratamientos de síntomas cíclicos, síntomas propios del embarazo o en el periodo de la lactancia, manifestaciones de enfermedades propias de la infancia y/o del anciano; la decisión dependerá del balance riesgo/beneficio individual de cada principio activo.
- 3) **Textos de etiqueta y empaque.**
Ver Normas de etiquetas y empaques correspondientes a los productos de Venta Sin Prescripción Facultativa, Capítulo VIII.

4) Promoción y Publicidad.

Ver Normas correspondientes a los productos Sin Prescripción Facultativa, Capítulo VI.

- 5) La Junta Revisora de Productos Farmacéuticos podrá cambiar el régimen de Venta Sin Prescripción Facultativa otorgado a un producto, si durante el proceso de comercialización se comprueba que dicho producto sufrió cambios sustanciales en las condiciones que definieron su régimen de Venta.
- 6) La Junta Revisora de Productos Farmacéuticos podrá cambiar el régimen de Venta Con Prescripción Facultativa otorgado inicialmente a un producto, cuando el interesado demuestre que en el transcurso de su proceso de comercialización, reúne todos los requisitos exigidos en esta Norma.



INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE
"RAFAEL RANGEL"

MINISTERIO DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE
"RAFAEL RANGEL"

SOLICITUD N°

SOLICITUD PARA EL REGISTRO NACIONAL DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS
PARTE 1.- INFORMACION GENERAL

TIMBRES FISCALES

FECHA DE RECEPCION: _____

De conformidad con el Reglamento de la Ley de Ejercicio de la Farmacia, solicito del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" la autorización de expendio en todo el territorio de la República, del siguiente producto farmacéutico:

- 1.- Producto Conocido: _____ Producto nuevo: Categoría A
Categoría B
- 2.- Nombre del Producto: _____
- 3.- Nombre(s) genérico(s): _____
- 4.- Forma Farmacéutica: _____
- 5.- Concentración: _____
- 6.- Producto Nacional: _____ Producto Extranjero: _____
- 7.- Principio(s) activo(s) aprobados en el país Si No
- 8.- Indicar nombres y números de productos aprobados con el mismo principio activo de igual forma farmacéutica y concentración.

Declaro que toda información aquí suministrada es cierta y autorizo al Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel comprobar la veracidad de la misma.

Patrocinante: _____

Firma: _____ C.I: _____



MINISTERIO DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE
"RAFAEL RANGEL"

SOLICITUD N°

SOLICITUD PARA EL REGISTRO NACIONAL DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS PARTE 2.- LEGAL

9.- Farmacéutico Patrocinante _____
N° Registro M.S.A.S.: _____ N° Registro COLFAR: _____
Código de INPREFAR: _____
Dirección: _____
Telfs: _____ Fax _____

10.- FABRICANTE
10.1-Laboratorio Fabricante: _____
Dirección: _____
Telfs: _____ Fax _____

10.2-Laboratorio Fabricante: _____
Dirección: _____
Telfs: _____ Fax _____

11.- Propietario: _____
Dirección: _____
Telfs: _____ Fax _____

12.- Representante: _____
Dirección: _____
Telfs: _____ Fax _____

13 DOCUMENTOS LEGALES

13. 1. Poder del Patrocinante	<input type="checkbox"/>	L1
13. 2. Poder del Representante	<input type="checkbox"/>	L2
13. 3. Certificado de Producto Farmacéutico	<input type="checkbox"/>	L3
13. 4. Certificado de Elaboración	<input type="checkbox"/>	L4
13. 5. Certificado de Buenas Prácticas de manufactura	<input type="checkbox"/>	L5
13.6. Certificado de Instalación y funcionamiento	<input type="checkbox"/>	L6

Observaciones del INH RR



MINISTERIO DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE
"RAFAEL RANGEL"

SOLICITUD N°

SOLICITUD PARA EL REGISTRO NACIONAL DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS PARTE 3.- QUIMICO -FARMACEUTICO

14. Presentación(es): _____

Envase de venta al público: Envase hospitalario:

15.-Características del envase de comercialización: _____

16. -Textos :

- Empaque QF1.1
- Etiquetas QF1.2
- Prospecto QF1.3

17.- Textos de impresión para la unidad posología QF2

18.-Materiales para análisis:

- Muestras QF3.1
- Patrones QF3.2

19.-Método de elaboración del producto QF4

20.-Declaración de la fórmula cuali-cuantitativa QF5

21.- Características físico-químicas :

- de los principio (s) activo (s) QF6.1
- de los excipientes QF6.2

22.-Certificado analítico de la materia prima (principios activos)
utilizada en la elaboración del producto QF7



MINISTERIO DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE
"RAFAEL RANGEL"

SOLICITUD N°

23. -Protocolos de Estabilidad :	<input type="checkbox"/>	QF8.1
- Período de Validez	<input type="checkbox"/>	QF8.2
- Conservación del producto	<input type="checkbox"/>	QF8.3
24. -Protocolo analítico del producto:		
- Método analítico	<input type="checkbox"/>	QF9.1
- Resultados analítico	<input type="checkbox"/>	QF9.2
25.- Protocolo analítico del patrón:		
- Método analítico	<input type="checkbox"/>	QF10.1
- Resultados analíticos	<input type="checkbox"/>	QF10.2

PARTE 4. - BIOFARMACEUTICO		
26.- Protocolos de disolución:		
- Método analítico	<input type="checkbox"/>	BF1.1
- Especificaciones	<input type="checkbox"/>	BF1.2
- Resultados analíticos	<input type="checkbox"/>	BF1.3
27.- Bioequivalencia	<input type="checkbox"/>	BF2

Observaciones del INH " RR' _____



MINISTERIO DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE
"RAFAEL RANGEL"

SOLICITUD N°

SOLICITUD PARA EL REGISTRO NACIONAL DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS
PARTE 5.- PRECLINICO / CLINICO

A. INFORMACION GENERAL

- | | | |
|--------------------------------------|--------------------------|-------|
| 28. - Exposición sumaria | <input type="checkbox"/> | PC1 |
| 29.- Informe de material remitido | <input type="checkbox"/> | PC2 |
| 30.- Tabla de contenido (Índice) | <input type="checkbox"/> | PC3 |
| 31.- Condiciones de Administración : | | |
| - Indicaciones | <input type="checkbox"/> | PC4.1 |
| - Posología | <input type="checkbox"/> | PC4.2 |
| - Vía de administración | <input type="checkbox"/> | PC4.3 |
| - Modo de uso | <input type="checkbox"/> | PC4.4 |
| 32.- Restricciones de uso: | | |
| - Advertencias | <input type="checkbox"/> | PC5.1 |
| - Precauciones | <input type="checkbox"/> | PC5.2 |
| - Contraindicaciones | <input type="checkbox"/> | PC5.3 |
| - Reacciones adversas | <input type="checkbox"/> | PC5.4 |
| - Interacciones | <input type="checkbox"/> | PC5.5 |

B. ESTUDIOS PRECLINICOS

- | | | |
|--------------------------------|--------------------------|-------|
| 33. - Estudios Toxicológicos : | | |
| - Agudos | <input type="checkbox"/> | PC6.1 |
| -Subagudos | <input type="checkbox"/> | PC6.2 |
| - Crónicos | <input type="checkbox"/> | PC6.3 |



MINISTERIO DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE
"RAFAEL RANGEL"

SOLICITUD N°

34. - Estudios Toxicológicos Especiales:	
- Fertilidad, reproducción y teratogenicidad	<input type="checkbox"/> PC7.1
- Mutagenicidad	<input type="checkbox"/> PC7.2
- Carcinogenicidad	<input type="checkbox"/> PC7.3
35.- Toxicidad Local	<input type="checkbox"/> PC8
36.- Estudios farmacológicos :	
36.1- Farmacocinética	
- Animales de experimentación	<input type="checkbox"/> PC9.1
- Dosis única	<input type="checkbox"/> PC9.2
- Dosis múltiple	<input type="checkbox"/> PC9.3
36.2 - Metabolismo	
- Metabolitos	<input type="checkbox"/> PC10.1
- Organos metabolizantes	<input type="checkbox"/> PC10.2
- Actividad biológica de los metabolitos	<input type="checkbox"/> PC10.3
- Distribución y excreción de los metabolitos	<input type="checkbox"/> PC10.4
36.3 - Mecanismo de acción	<input type="checkbox"/> PC11
36.4- Farmacodinamia:	
- Actividad farmacología principal:	
- Animal entero	<input type="checkbox"/> PC12.1
- Otros	<input type="checkbox"/> PC12.2
Actividad farmacologica secundaria	
- Animal entero	<input type="checkbox"/> PC12.3
- Otros	<input type="checkbox"/> PC12.4
36.5 - Valoración biológica	<input type="checkbox"/> PC13



MINISTERIO DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE
"RAFAEL RANGEL"

SOLICITUD N°

C. ESTUDIOS CLINICOS	
37.- Fase I	<input type="checkbox"/> PC14.1
38.- Biodisponibilidad	
- Dosis única	<input type="checkbox"/> PC14.2.1
- Dosis múltiple	<input type="checkbox"/> PC14.2.2
39.- Fase II	
- Temprana	<input type="checkbox"/> PC14.3
- Tardía	<input type="checkbox"/> PC14.4
40.- Fase III	<input type="checkbox"/> PC14.5
41.- Estudios pediátricos	<input type="checkbox"/> PC14.6
42.- Estudios geriátricos	<input type="checkbox"/> PC14.7
43.- Estudios de pacientes con enfermedades crónicas	<input type="checkbox"/> PC14.8
44.- Estudios de interacción medicamentos	<input type="checkbox"/> PC14.9

Observaciones del INH "RR": _____

MINISTERIO DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL

"INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE" "RAFAEL RANGEL"

REGISTRO NACIONAL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

INSTRUCTIVO

El propósito de este instructivo es indicar los requisitos y el procedimiento a seguir para la solicitud del Registro Sanitario, así como los anexos básicos y específicos establecidos de acuerdo a las normas vigentes, los cuales deben igualmente ser presentados con la solicitud.

De conformidad con el reglamento de la Ley de Ejercicio de la Farmacia, para obtener la autorización de expendio en todo el territorio nacional de un producto farmacéutico, se debe cumplir con los requisitos mencionados a continuación:

1. Adquirir formulario para la solicitud del Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (SR) en la Oficina de Recepción del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" (I.N.H."R.R").
2. Llenar a máquina un formulario SR para cada producto a registrar. Anexar cuatro fotocopias del formulario SR-1 y dos fotocopias de los formularios SR-2 al SR-7.
3. Preparar los anexos legales, químico-farmacéuticos y preclínico/clínicos, con el número de copias indicadas en el Apéndice N° I de este instructivo. Observar que algunos de estos anexos deben ser originales legalizados.
4. Organizar las muestras y patrones según las necesidades, detalladas en el Apéndice N° II de este instructivo.
5. Aplicar la tarifa de Registro de Productos Farmacéuticos según la Gaceta Oficial vigente. Elaborar cheque de gerencia, a nombre del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel".
6. Inutilizar timbres fiscales por el valor establecido en la Gaceta Oficial vigente.
7. El formulario y anexos, muestras, patrones, cheque de gerencia y una copia de la factura de pago a la Federación Farmacéutica Venezolana (FEFARVEN) deben ser entregados en la Oficina de Recepción del I.N.H."R.R", Planta Baja, Edificio Sede, Ciudad Universitaria, Caracas.
8. La Oficina de Recepción del I.N.H."R.R" asigna un número a cada solicitud, sella el formulario SR con la fecha de recepción y emite recibo de pago proforma al patrocinante.

9. El patrocinante cancela la tarifa en la Caja del I.N.H."R.R" (Planta Baja del Edificio Sede), y recibe el recibo original y una copia, enumerados, sellados y firmados.
10. El patrocinante entrega copia del recibo de pago a la Oficina de Recepción. El original será para su archivo personal.
11. La Oficina de Recepción entrega una copia del formulario SR sellada (sin anexos), como constancia de recepción de su solicitud.
12. En un lapso de 5 días hábiles, el I.N.H."R.R" notificará al patrocinante la admisión de la solicitud, o en su defecto, los recaudos faltantes por vía de fax. El patrocinante dispone de 15 días para entregar los mismos.

Parte 1 - INFORMACION GENERAL

1. Producto conocido o producto nuevo. A los fines del Registro Sanitario de un producto, se considerarán como

A. Producto conocido:

Es aquél que se presenta con los mismos principios activos, forma farmacéutica, dosis e indicaciones de otro producto ya aprobado en el país.

El tiempo de análisis para los productos definidos como conocidos será de 60 días.

B. Productos nuevos, son de dos categorías:

Producto Nuevo Categoría A: Es aquél cuyo(s) principio(s) activo(s) no se encuentra(n) aprobado(s) en el país.

Producto Nuevo Categoría B: Es aquél cuyo(s) principio(s) activo(s) se encuentra(n) aprobado(s) en el país y presenta: una formulación de liberación modificada, una nueva vía de administración, nueva forma farmacéutica, nueva sal de un principio activo aprobado, nueva concentración que no se ajusta al rango posológico aprobado o nueva asociación de principio activo aprobado.

El tiempo de análisis para los productos nuevos será de 180 días.

NOTA:

Los anexos requeridos para productos conocidos y ambas categorías (A y B) de los productos nuevos se encuentran en el Apéndice I. Las muestras y patrones están detalladas en el Apéndice II.

2. Llenar puntos 2 a 8 del SR-1 y firmar la declaración.

Parte 2 - LEGAL

9. La dirección, teléfono y fax suministrados deben ser aquellos que garanticen la comunicación oportuna con el patrocinante.
10. Llenar la información requerida para los puntos 10 a 12.
13. Documentos legales
 - 13.1 Poder del patrocinante: Poder del propietario (empresa o persona natural) o representante comercial al patrocinante . En la primera solicitud de Registro Sanitario de un nuevo patrocinante, debe presentarse el poder del mismo, debidamente legalizado en original. Para solicitudes posteriores, el patrocinante deberá indicar en cual expediente se encuentra su poder original .
 - 13.2 Poder del Representante: Poder del propietario (empresa o persona natural) a un representante comercial. En la primera solicitud de Registro Sanitario de un nuevo representante, debe presentarse el poder del mismo, debidamente legalizado en original. Para solicitudes posteriores, el representante deberá indicar en cual expediente se encuentra su poder original .
 - 13.3 Certificado de Producto Farmacéutico, siguiendo el esquema OMS (en caso de productos importados).
 - 13.4 Certificado de elaboración, para productos nacionales .
 - 13.5 Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura, en caso de productos nacionales.
 - 13.6 Certificado de instalación y funcionamiento de la Casa de Representación, expedido por la autoridad sanitaria correspondiente.

NOTA:

Los documentos legales otorgados en idioma extranjero deberán ser traducidos al español por intérprete público en Venezuela.

Parte 3 - QUIMICO / FARMACEUTICO

14. Presentaciones: especificar envase primario por unidades posológicas o por unidades de volumen en cada envase de comercialización (ejemplo: frasco x 15, 30, 10 tabletas o frasco x 120 ml.)
15. Características del envase de comercialización: indicar las especificaciones y materiales del sistema envase cierre. Si el producto no presenta empaque secundario, se deberá señalar expresamente en la solicitud de registro
16. Textos : deben cumplir con las normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos correspondientes.
17. Texto de impresión para la unidad posológica (cuando sea aplicable) ejemplo: Ampolla, blister, foil.
18. Materiales para análisis: según Apéndice N° II de este instructivo. En el caso de muestras, debidamente identificadas con etiquetas que cumplan con las normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos correspondientes al Capítulo VIII, anexar prospecto cuando proceda.
19. Método de elaboración del producto: Remitir el proceso de fabricación y un diagrama detallado del mismo, incluyendo métodos, puntos de control y resultados analíticos del producto en proceso, indicando el tamaño del lote. Cuando se trate de un producto obtenido por Bioingeniería, se debe incluir método de obtención y análisis de los sistemas de expresión, banco de células huésped, producción y purificación, así como caracterización fisico-química y biológica de la sustancia activa purificada.
20. Declaración de la fórmula cuali-cuantitativa: expresada en sistema métrico decimal en forma porcentual y por unidad posológica.
21. Características físico-químicas del principio activo: nombre químico, fórmula molecular, fórmula estructural, peso molecular, aspecto, punto de fusión, solubilidad, permeabilidad, humedad, coeficiente de partición, tamaño de partículas, tipo de isómeros, polimorfismo, cuando proceda y toda otra condición que los defina.

Características físico-químicas de los excipientes: nombre químico, peso molecular, aspecto, punto de fusión, solubilidad, humedad, pH, densidad y toda otra condición que los defina.

En el caso de que el principio activo o los excipientes aparezcan en libros oficiales (ejemplo : USP, BP) solo será necesario hacer mención de la referencia respectiva .

22. Certificado analítico del principio activo: debe ser emitido por el proveedor avalado por el laboratorio fabricante o por el laboratorio fabricante, del producto, firmado por el profesional responsable, debe contener los datos sobre la potencia del principio activo, la concentración de productos de degradación y otras impurezas, grado de hidratación, humedad, tamaño de partícula, punto de fusión, solubilidad, isómeros y polimorfos, cuando proceda y toda otra condición que los defina. En los casos de productos obtenidos por Bioingeniería los bancos de células huésped.

23. Protocolo de estabilidad: Los estudios de estabilidad deben adaptarse a la normativa vigente, deben ser realizados en un mínimo de tres lotes, utilizando el envase de comercialización.

El método analítico debe ser detallado y específico, de forma tal que pueda discriminarlo de sus productos de degradación y de otras interferencias. En base al estudio realizado, deben proponer el período de validez y las condiciones de almacenamiento.

24. Protocolo analítico del producto: el método analítico debe ser detallado de tal forma, que pueda ser evaluado y reproducido y que sea específico para discriminarlo de sus productos de degradación y de otras interferencias. Los resultados analíticos deben ser expresados en concentración por unidad posológica y/o porcentaje.

Cuando se trate de un producto hemoderivado o cuando en la fórmula del producto existan derivados sanguíneos de origen humano (ej: albúmina), se debe enviar método y resultado analítico del despistaje de HVB (AgSHB y anti-core), HVC y HIV.

25. Protocolo analítico del patrón: el método analítico debe ser detallado de tal forma, que pueda ser evaluado y reproducido y que sea específico para discriminarlo de sus productos de degradación y otras impurezas.

Cuando se trate de productos biológicos, se solicitará el Patrón Internacional de la OMS o una preparación de referencia estandarizada contra dicho patrón o la sustancia de origen natural. Cuando se trate de un producto obtenido por bioingeniería, debe anexarse el certificado de análisis correspondiente.

Parte 4 - BIOFARMACEUTICO

26. Protocolo de disolución: Método que cumpla con los criterios de disolución previamente establecidos en el punto 3.m del grupo E del Capítulo II de las normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos para formas farmacéuticas sólidas orales, sistemas transdérmicos y todos aquellos que lo requieran.

27. Bioequivalencia: Los trabajos deben ser efectuados con la fórmula cuantitativa y la forma farmacéutica del producto sometido a registro, deben realizarse estudios a dosis única y múltiple, cuando proceda. Ver Norma correspondiente al Capítulo XIV.

Parte 5 - PRECLINICO/CLINICO

A. INFORMACION GENERAL

28. Exposición sumaria: resumen en el cual se señale la fórmula cuali-cuantitativa justificando cada uno de sus ingredientes y la forma farmacéutica propuesta, además indicar mecanismo de acción, absorción, metabolismo, excreción, indicaciones, posología, vía de administración, advertencias, precauciones, contraindicaciones, reacciones adversas, e interacciones.
29. Informe del material remitido: el mismo debe ser un resumen fidedigno, objetivo y organizado de los trabajos científicos que se envían anexos al expediente. El informe debe incluir todos los datos relevantes para el estudio del producto, desde el aspecto químico hasta los trabajos clínicos en todas sus fases, incluyendo las tablas, gráficos y evaluaciones estadísticas necesarias que permitan establecer el balance riesgo/beneficio. El informe debe estar sustentado por referencias bibliográficas.
30. Tabla de contenido (Índice de materia): anexo que contenga el índice que conforme el material científico remitido, que permita la búsqueda fácil de los datos que se requieran. Cada punto remitido debe estar debidamente separado y señalado (ejemplo: pestañas, separadores). Las carpetas contentivas del material remitido deben ser lo suficientemente seguras y prácticas.
31. Condiciones de administración: especificar las indicaciones, posología, vía de administración y modo de uso.
32. Restricciones de uso: especificar advertencias, precauciones, contraindicaciones, reacciones adversas e interacciones.

B. ESTUDIOS PRECLINICOS

33. Estudios toxicológicos: cada una de las pruebas debe detallar vía de administración, lapso y régimen de dosificación, número de animales, especies y cepas utilizadas, período de observación, condiciones de alimentación y mantenimiento, signos premortem, cambios en el peso corporal, posibles actividades biológicas observadas, evaluaciones de laboratorios y estudios anatomopatológicos. Los resultados deben incluir las tablas, gráficos y evaluaciones estadísticas necesarias.

Agudos: 0 a 7 días, debe reportarse la DL 50

Subagudos: mayor de 7 días y menor de 3 meses.

Crónicos: 3, 6 o más meses, dependiendo de la posología, tiempo de administración e indicaciones.

34. Estudios Toxicológicos Especiales: igual al punto N° 33 realizados en 3 especies de mamíferos, una de las cuales no debe ser roedora ni lagomorfa.

Fertilidad, Reproducción y Teratogenicidad:

Deben comprender los siguientes aspectos :

- Efectos del principio activo en el comportamiento sexual, maduración, - embarazo, parto y puerperio.
- Índice embriotóxico y fetotóxico (hasta 3 generaciones) , evolución de las crías.
- Efectos del principio activo sobre la secreción láctea y el lactante.

Mutagenicidad y Carcinogenicidad :

Estudios sobre el potencial tumorogénico y mutagénico del principio activo (in vivo e in-vitro), este aspecto reviste especial importancia cuando se trata de principios activos para ser administrados a largo plazo ej: antihipertensivos, antiartríticos, antiarítmicos , vasodilatadores coronarios , etc.

Avances hacia este tipo de estudio dependerá: de la indicación y estructura química del principio activo. del tiempo y vía de administración y del lapso y régimen de dosificación.

35. Toxicidad local: igual al punto N° 33, en las formas farmacéuticas que proceda .

36. Estudios farmacológicos:

- 36.1 Farmacocinética: Estos estudios deben ser efectuados a dosis única y múltiple señalando especies utilizadas , en los mismos debe indicarse modalidad de :

a) Absorción

b) Niveles plasmáticos expresados en parámetros farmacocinéticos: tiempo de toma de las muestras, tiempo máximo, concentración mínima y máxima y área bajo la curva, vida media plasmática y biológica , señalar ciclo enterohepático y metabolismo del primer paso (de acuerdo a la vía de administración propuesta).

c) Distribución, modelo cinético a nivel de diferentes órganos, tejidos o sistemas.

d) Depuración y eliminación, señalar cantidad y tiempo en que el principio activo original se elimina por diferentes vías.

Los trabajos deben incluir un diseño experimental por la vía y dosis propuesta, método analítico utilizado, sensibilidad y especificidad del mismo, procedencia del principio activo utilizado.

Los resultados deben ser expresados en tablas, gráficos con evaluaciones estadísticas adecuadas al diseño experimental .

- 36.2 **Metabolismo:** señalar lugar y órgano(s) metabolizante(s), mecanismo (oxidación, conjugación etc.), metabolitos formados, (nombre químico de los principales), actividad biológica, distribución, vías de excreción, tiempo y porcentaje de eliminación.
- 36.3 **Mecanismo de acción:** cuando no existan trabajos comprobatorios al respecto, es necesario que se proponga una hipótesis sustentada en trabajos científicos.
- 36.4 **Farmacodinamia. Actividad farmacológica:** "In vivo" (animal entero) e "In vitro" (células, tejidos, fluidos biológicos u órganos aislados). Los trabajos deben incluir el diseño experimental y metodología detallados, incluyendo todos los datos que permitan reproducir el experimento.

Así mismo, los resultados deben incluir las tablas y gráficos obtenidos, evaluación estadística, detallada y conclusiones.

- 36.5 **Valoración biológica (potencia):** cuando el producto deba ser valorado cuantitativamente por método(s) biológico(s), (valoración o potencia biológica). El (los) método(s), además de cumplir con las exigencias del punto N° 33, debe(n) ser propuesto(s) por el interesado (remitir en volumen separado y rotulado: "ensayo biológico") y estar adaptado(s) a la forma farmacéutica, vía de administración e indicación del producto.

Indicar en detalle los resultados en tablas, gráficos, evaluaciones farmacológicas y estadísticas, que el laboratorio ha obtenido en la evaluación del producto propuesto, enviando el (los) método(s) que hayan utilizado. Cuando sea aplicable, indicar así mismo los procedimientos de extracción.

Cuando la evaluación farmacológica del producto no requiera de la valoración biológica (potencia), quedará a criterio del I.N.H."RR" la aceptación de la actividad farmacológica, realizada con el (los) principio(s) activo(s), (principio activo puro o materia prima certificada), así como la exigencia de enviar material adicional. Quedan exentos de este punto los productos biológicos.

C ESTUDIOS CLINICOS

37. **Fase I:** Deben realizarse estudios a dosis únicas y múltiples, los mismos deben incluir absorción, niveles sanguíneos, vida media, metabolismo, distribución, eliminación, acción farmacológica (si es procedente), dosis o rango de seguridad del principio activo, los resultados se presentarán en forma tabulada.

38. Biodisponibilidad, los trabajos deben ser efectuados con la fórmula cuali-cuantitativa y la forma farmacéutica del producto sometido a registro, deben realizarse estudios a dosis única y múltiple. Se aplica para todos los productos nuevos categoría A.
39. Fase II: Estos estudios deben comprobar que la acción farmacológica del principio activo es útil en terapéutica y establecer el rango de dosificación, la actividad farmacológica y el balance riesgo/beneficio en las indicaciones propuestas.

Comprende dos fases : Temprana y tardía

-Temprana: permite establecer el rango terapéutico, dosis mínima efectiva/dosis máxima tolerada, esto incluye la correlación entre los niveles sanguíneos y la vida media plasmática con el efecto terapéutico , aparición y duración de efectos indeseables (cuantificación de los mismos en relación a intensidad y severidad).

-Tardía: permite determinar el régimen posológico mediante dosis sucesivas evaluando efectividad y relativa inocuidad , debe incluir:

Evaluación detallada de los efectos farmacológicos, terapéuticos, colaterales (deseables o indeseables), tanto desde el punto de vista subjetivo como objetivo.

Igualmente deben haber sido realizados en un número significativo de pacientes de acuerdo a la incidencia de la patología a tratar, que permita establecer conclusiones objetivas con relación al balance riesgo/beneficio. El diseño experimental debe ser aceptable para la fase en estudio; la evaluación estadística debe adaptarse al diseño seleccionado. Los estudios ciegos y controlados son necesarios, cuando proceda, en la evaluación de la efectividad terapéutica en la Fase II tardía.

40. Fase III: Deben ser realizados en una población o muestra representativa del universo que puede ser tratado con el principio activo y deben mostrar objetivamente la efectividad del principio activo en indicaciones específicas y precisar los efectos adversos relacionados con la misma, los trabajos deben ser controlados y haber sido realizados con diseños ciegos. Deben remitir estudios donde se compare el fármaco con otro utilizado en la misma indicación. En caso de no existir un fármaco, la comparación debe ser realizada con placebo, procedimiento quirúrgico, clínico, etc.
41. Estudios pediátricos: en caso de postular el producto para ser administrado en niños, que cumplan con las normativas éticas internacionales.
42. Estudios geriátricos: en caso de postular el producto para ser administrado en ancianos, que cumplan con las normativas éticas internacionales.
43. Estudios farmacocinéticos en pacientes con una enfermedad(es) crónica(s) concomitante(s), cuando esta(s) modifique(n) el comportamiento del principio activo en el organismo.
44. Estudios de interacción medicamentosa.

**APENDICE 1 (98)
ANEXOS Y NUMEROS DE COPIAS**

	Producto Conocido	Producto Nuevo	
		A	B
ANEXOS LEGALES (L1-L6)			
L1	1	1	1
L2	1	1	1
L3	1	1	1
L4	1	1	1
L5	1	1	1
L6	1	1	1
ANEXOS QUIMICO-FARMACEUTICO (QF1-QF10)			
Textos (QF1)			
QF1.1	3	3	3
QF1.2	3	3	3
QF1.3	3	3	3
QF2	3	3	3
Textos de impresión para la unidad posologica			
MATERIALES PARA ANALISIS : (QF3)			
QF3.1			
QF3.2			
QF4			
QF5			
	(ver cantidades requeridas)	apéndice II para	
1	1	1	1
3	3	3	3

**APENDICE 1
ANEXOS Y NUMEROS DE COPIAS**

	Producto Conocido	Producto Nivel	
		A	B
CARACTERISTICAS FISISCO-QUIMICAS : (QF6)			
QF6.1	2	2	2
QF6.2	1	1	1
QF7	3	3	3
De los principio (s) activo (s) De los excipientes Certificado analítico de la materia prima (principio activo)			
QF8.1	1	1	1
QF8.2	1	1	1
QF8.3	1	1	1
Protocolo de estabilidad Periodo de validez Conservación del producto			
PROTOCOLO ANALITICO DEL PRODUCTO (QF9)			
QF9.1	2	2	2
QF9.2	2	2	2
Método analítico Resultados analíticos			
PROTOCOLO ANALITICO DEL PATRON (QF10)			
QF10.1	2	2	2
QF10.2	2	2	2
Método analítico Resultados analíticos			

**APENDICE 1
ANEXOS Y NUMEROS DE COPIAS**

	Producto Conocido	Producto Nuevo	
		A	B
ESTUDIOS PRECLINICOS (PC6-PC13)			
ESTUDIOS TOXICOLOGICOS : (PC6)			
PC6.1		1	1*
PC6.2		1	1*
PC6.3		1	1*
ESTUDIOS TOXICOLOGICOS ESPECIALES (PC7)			
PC7.1		1	
PC7.2		1	
PC7.3		1	
PC8		1	1*
ESTUDIOS FARMACOLOGICOS			
FARMACOCINETICA (PC9)			
PC9.1		1	
PC9.2		1	
PC9.3		1	
METABOLISMO (PC10)			
PC10.1		1	1*
PC10.2		1	1*
PC10.3		1	1*
PC10.4		1	1*
PC11		1	

**APENDICE 1
ANEXOS Y NUMEROS DE COPIAS**

	Producto Conocido	Producto Nuevo
	A	B
ESTUDIOS PRECLINICOS (PC6-PC13)		
ESTUDIOS TOXICOLOGICOS : (PC6)		
Agudos	1	1*
Subagudos	1	1*
Crónicos	1	1*
ESTUDIOS TOXICOLOGICOS ESPECIALES (PC7)		
Teratogenicidad, fertilidad, y reproducción	1	
Mutagenicidad	1	
Carcinogenicidad	1	
PC7.1		
PC7.2		
PC7.3		
PC8		
Toxicidad Local	1	1*
ESTUDIOS FARMACOLOGICOS		
FARMACOCINETICA (PC9)		
Animales de experimentación	1	
Dosis única	1	
Dosis múltiple	1	
PC9.1		
PC9.2		
PC9.3		
METABOLISMO (PC10)		
Metabolitos	1	1*
Organos metabolizantes	1	1*
Actividad biológica de los metabolitos	1	1*
Distribución y excreción de los metabolitos	1	
PC10.1		
PC10.2		
PC10.3		
PC10.4		
PC11		
Mecanismo de acción	1	

**APENDICE 1
ANEXOS Y NUMEROS DE COPIAS**

	Producto Conocido	Producto Nuevo	
		A	B
FARMACODINAMIA (PC12)			
ACTIVIDAD FARMACOLOGICA PRINCIPAL			
PC12.1	Animal entero	2	
PC12.2	Otros	2	
ACTIVIDAD FARMACOLOGICA SECUNDARIA			
PC12.3	Animal entero	2	
PC12.4	Otros	2	
PC13	Valoración biológica	2	2*
ESTUDIOS CLINICOS (PC14)			
PC14.1	fase I	1	
BIODISPONIBILIDAD			
PC14.2.1	Dosis única	1	
PC14.2.2	Dosis múltiple	1	
PC14.3	Fase II : Temprana	1	1*
PC14.4	Fase II : Tardia	1	1*
PC14.5	Fase III :	1	1*
PC14.6	Estudios pediátricos	1	1*
PC14.7	Estudios geriátricos	1	1*
PC14.8	Estudios en pacientes con enfermedades crónicas	1	1*
PC14.9	Estudios de interacción medicamentos	1	1*

(*) Cuando Proceda

**APENDICE 2 (98)
 NUMERO DE MUESTRAS REQUERIDAS POR EL I.N.H.**

FORMA FARMACEUTICA	UNIDADES
ANTIBIOTICOS	
Cápsulas, tabletas	176 (*)
Suspensión	2 + 6
Polvo para suspensión	15
Inyectables (1 a 5cc)	45
Inyectables (10cc)	45
Colirios (5cc)	45
Colirios (>10cc)	39
Cremas, ungüentos (15 g)	11
Cremas, ungüentos (5 g)	19 o 44 (**)
BIOLOGICOS	
Menor de 1 cc	32 (***)
De 1 cc a 10 cc	26 (***)
Mayor de 10 cc	15 (***)

APENDICE 2 (98)
NUMERO DE MUESTRAS REQUERIDAS POR EL I.N.H.

FORMULAS LIQUIDAS

Inyectables (<5 cc)
 Inyectables (>5 cc)
 Gotas (soluciones) 10 cc
 Inyectables >10 y < 100 cc
 Inyectables > 100 cc
 Gotas (soluciones) 10 cc
 Soluciones, suspensiones o emulsiones (hasta 10 cc)
 Soluciones, suspensiones o emulsiones (hasta 100 cc)
 Soluciones, suspensiones o emulsiones (>100 cc)
 Colirios
 Agua destilada para inyectables

UNIDADES

64
 56
 28 (*)
 60
 30
 18 (*)
 28
 23
 15 .
 40
 1500 ml (para registro)

Quando el producto se presente con su diluyente, debe remitirse el número de muestras del diluyente en cantidad suficiente para su análisis.

(**) Si son ungüentos oftálmicos

(***) Mas muestras adicionales requeridas por el CNPB

**APENDICE 2 (98)
NUMERO DE MUESTRAS REQUERIDAS POR EL I.N.H.**

FORMULAS LIQUIDAS	UNIDADES
Inyectables (<5 cc)	64
Inyectables (>5 cc)	56
Gotas (soluciones) 10 cc	28 (*)
Inyectables >10 y < 100 cc	60
Inyectables > 100 cc	30
Gotas (soluciones) 10 cc	18 (*)
Soluciones, suspensiones o emulsiones (hasta 10 cc)	28
Soluciones, suspensiones o emulsiones (hasta 100 cc)	23
Soluciones, suspensiones o emulsiones (>100 cc)	15
Colirios	40
Agua destilada para inyectables	1500 ml (para registro)

Quando el producto se presente con su diluyente, debe remitirse el número de muestras del diluyente en cantidad suficiente para su análisis.

(**) Si son unguentos oftálmicos

(***) Mas muestras adicionales requeridas por el CNPB

CAPITULO XIV

DE LA BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA.

1.Requisitos de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.

a) Toda solicitud de registro de un producto farmacéutico, debe incluir alguno de los siguientes datos:

a.1) Producto (Innovador) Nuevo Categoría A:

Evidencia que demuestre la biodisponibilidad del producto o información que permita obviar la presentación de dicha evidencia.

Cuando la formulación introducida a registro sea distinta a la utilizada en los estudios clínicos, se deberá presentar evidencias de bioequivalencia o la información que permita obviarla.

a.2) Producto (Innovador) Nuevo Categoría B:

Evidencia o información solicitada en el punto a.1) de esta sección, que demuestre la biodisponibilidad y/o bioequivalencia del producto.

a.3) Producto Conocido:

Evidencia que demuestre o información que permita inferir que el producto es bioequivalente al producto de referencia establecido en el punto 4.b.4 (preferiblemente el innovador).

b) Cuando a un producto en fase de comercialización se le haya evidenciado:

- Falla terapéutica,
- Bioinequivalencia basada en los estudios especificados en el punto 5,
- Toxicidad o eventos adversos severos, no conocidos.
- Cambios sustanciales o mayores en el proceso de manufactura y/o formulación (El Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" emitirá páutas que regulen éstos cambios).

El producto será inmovilizado hasta tanto el Representante Legal presente las evidencias o información técnica científica que sustente su conformidad biofarmacéutica.

2. Criterios que permiten obviar la presentación de evidencias de biodisponibilidad/ bioequivalencia *in vivo*.

a) La biodisponibilidad/bioequivalencia de un producto se considera implícita, cuando contiene el o los mismos principios activos en la misma concentración que el producto de referencia y cumple con alguno de los siguientes criterios:

a.1) Solución acuosa exclusivamente para uso inyectable que contiene excipientes conocidos para la forma farmacéutica, compatibles con el principio activo.

a.2) Solución, elixir, tintura, cápsula blanda (con el principio activo disuelto) u otras soluciones de uso oral, en la misma forma farmacéutica que el producto de referencia, que contienen excipientes aprobados que no afecten la absorción del o de los principios activos.

a.3) Polvo o granulado para ser reconstituido en forma de solución parenteral u oral, que cumple con los criterios de los puntos a.1) o a.2) de esta sección.

a.4) Gas para inhalación.

a.5) Producto tópico sin efecto sistémico (incluyendo los productos para diagnóstico), que contiene excipientes aprobados para la forma farmacéutica, que sean compatibles con el principio activo.

a.6) Producto idéntico (fórmula, contenido por unidad posológica, proceso de manufactura y especificaciones), a otro ya aprobado que cumplió con la normativa de biodisponibilidad y bioequivalencia.

b) La biodisponibilidad/bioequivalencia puede ser demostrada *in vitro*, si el producto:

b.1) Demuestra que cumple con prueba(s) *in vitro* que ha(n) sido adecuadamente correlacionada(s) con datos *in vivo*.

b.2) Se corresponde con el punto a.6) excepto en el contenido por unidad posológica manteniendo la proporción principio activo/excipiente y no es de liberación modificada.

b.3) Presenta cambios menores en su proceso de manufactura o su formulación y se prevé que esto no altera su bioequivalencia.

c) Obviar la presentación de estos requisitos no excluye la necesidad de presentar evidencias de cumplimiento de otros parámetros (cuando apliquen), tales como ausencia de absorción clínicamente significativa, funcionalidad de dispositivos de dosificación, etc.

3. Indicadores de problemas existentes o potenciales de bioinequivalencia.

Los indicadores señalados a continuación sugieren una alta probabilidad de diferencias no aceptables en los parámetros de bioequivalencia, con respecto al producto de referencia. Los productos farmacéuticos que presenten alguno de estos indicadores deberán demostrar su bioequivalencia, salvo justificación fundamentada. Los indicadores pueden ser:

a) Evidencia debidamente sustentada de que:

a.1) La eficacia, tolerancia y/o seguridad no es clínicamente comparable con la del producto de referencia.

a.2) Experimentalmente se haya demostrado bioinequivalencia con el producto de referencia.

a.3) La bioinequivalencia tendría serias consecuencias para el paciente (eventos adversos o falla terapéutica).

a.4) El empleo del producto requiere de una titulación (valoración sanguínea) y monitoreo clínico del paciente.

a.5) El producto presenta un valor menor a 2 (dos) en su índice y/o rango terapéutico.

b) Alguna de las siguientes características físico-químicas del principio activo:

b.1) Baja solubilidad en agua (<5 mg/ml).

b.2) La disolución en el estómago es crítica para la absorción y el volumen requerido para disolver la dosis recomendada excede significativamente el volumen de fluidos gástricos (>1,5 ml/kg de peso de la población a la que está destinada).

b.3) Lenta velocidad de disolución (<50% en 30 min.), según algunos de los procedimientos descritos en textos oficiales.

b.4) Tamaño de la partícula como factor limitante de la absorción.

b.5) Formas estructurales (polimorfos, estero-isómeros, solvatos, complejos y modificaciones cristalinas) que difieren en su disolución y afectan la absorción.

c) Alguna de las siguientes características farmacocinéticas del principio activo:

c.1) La absorción ocurre en un segmento particular del tracto gastrointestinal.

c.2) La biodisponibilidad es baja ($F < 0,3$), independientemente de la forma farmacéutica.

- c.3) Sufre metabolismo de primer paso (intestinal, hepático, etc.) $\geq 70\%$.
- c.4) Es rápidamente metabolizado o excretado, y su efectividad requiere de una rápida disolución y absorción.
- c.5) Es inestable en un sector específico del tracto gastrointestinal y, por ello requiere recubrimiento/formulación especial.
- c.6) La cinética de eliminación dentro del rango terapéutico es dependiente de la dosis (cinética no lineal).
- d) Alguna de las siguientes características de la forma farmacéutica:
- d.1) Su cinética de disolución difiere significativamente de la del producto de referencia, utilizando alguna metodología disponible en textos oficiales.
- d.2) Es una forma sólida cuya proporción Excipiente:Principio Activo es >5 .
- d.3) Contiene excipiente(s) que interfiere(n) con la absorción del principio activo.
- d.4) Es de administración tópica para acción sistémica.

4. **Bases para la demostración de biodisponibilidad/bioequivalencia *in vivo*.**

a) Biodisponibilidad

a.1) Se evalúa la biodisponibilidad *in vivo* de un producto de acción sistémica, no intravenoso, al estudiar los parámetros farmacocinéticos del principio activo (y/o metabolitos activos) administrado bajo una forma farmacéutica y vía de administración determinada, y comparando estos con los de un material de referencia.

a.2) El material de referencia utilizado debe ser una solución acuosa de la sustancia activa químicamente pura y caracterizada, administrada por vía intravenosa, oral o por la vía propuesta para el producto, siguiendo este orden de prioridad.

En su defecto, se puede utilizar otra forma farmacéutica debidamente justificada y previamente validada.

b) Bioequivalencia

b.1) A los efectos de esta Norma, la bioequivalencia deberá ser demostrada entre aquellos productos equivalentes farmacéuticos o aquellos que no difieren en su sal, éster o complejo, ni en su vía de administración y el producto de referencia (definido en el punto 4.b.4 de esta sección).

b.2) Se considera que existe bioequivalencia entre el producto en evaluación y el producto de referencia

cuando, administrados en igualdad de dosis molares (únicas o múltiples) y condiciones experimentales, no hay diferencias significativas en su velocidad promedio de absorción y grado de disponibilidad, determinados por la comparación de parámetros cuantificables (concentración plasmática del principio activo, tasas de excreción urinaria, efectos farmacológicos, etc.). según proceda.

b.3) Se considera que un producto en evaluación que difiere del producto de referencia en su velocidad promedio de absorción pero no en su grado de disponibilidad, es bioequivalente siempre que esta diferencia sea intencional y no sea esencial para alcanzar concentraciones efectivas en su uso crónico y se considere medicamento insignificante para ese producto en particular. En este caso, esta información debe ser declarada al gremio médico.

b.4) Los productos de referencia apropiados para estudios de bioequivalencia serán los siguientes:

b.4.1) Para Productos Nuevos Categoría A, con una formulación que no fue la utilizada en los estudios clínicos de eficacia y seguridad, la referencia apropiada será la formulación farmacéutica utilizada en dichos estudios clínicos.

b.4.2) Para Productos Nuevos Categoría B y Conocidos, la referencia apropiada será el producto innovador. En caso contrario, la autoridad regulatoria definirá el producto de referencia a utilizar.

c) Los estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia deben utilizar técnicas estadísticas apropiadas para detectar diferencias en los parámetros farmacocinéticos, que no sean atribuibles a la variabilidad de los sujetos.

5. Tipos de evidencias aceptables para demostrar biodisponibilidad/ bioequivalencia.

a) Estudios farmacocinéticos en humanos:

a.1) Definición:

Son aquellos en los que se determina la concentración del principio activo y/o metabolito activo (si aplica) en sangre total, suero o plasma en función del tiempo, y se calculan parámetros tales como ABC, C_{máx} y T_{máx} entre otros, con la finalidad de demostrar la relación entre los niveles sanguíneos y la vía de administración, la dosis y la forma farmacéutica administrada.

Estos estudios también podrán efectuarse en otros fluidos biológicos aceptables, siempre que éstos sean reflejo fiel y demostrable del comportamiento del principio activo (y/o su metabolito activo, si aplica) en la circulación sistémica. Estos estudios son particularmente aplicables a las formas farmacéuticas con principio(s) activo(s) administrados para ejercer un efecto sistémico.

En el caso de productos administrados para obtener un efecto localizado en un órgano específico y que sigan un proceso de distribución en el sitio de aplicación, el estudio farmacocinético deberá demostrar el comportamiento del principio activo en los compartimientos del órgano, así como la ausencia de absorción sistémica significativa.

a.2) Objetivos:

Estos estudios se pueden realizar para cubrir los objetivos fundamentales siguientes:

a.2.1) Describir el comportamiento de un principio activo nuevo en una forma farmacéutica determinada, su interacción con las vías de ingreso al organismo y luego de haber ingresado (Estudios de Biodisponibilidad).

a.2.2) Demostrar la similitud del comportamiento farmacocinético de dos productos farmacéuticos, con el o los mismos principios activos (Estudios de Bioequivalencia).

a.3) Diseño:

a.3.1) Deberá ser aleatorio, comparativo, simple ciego y preferiblemente cruzado, entre la formulación a ser evaluada y la de referencia.

a.3.2) En los diseños cruzados debe haber un período de lavado adecuado (≥ 5 vidas medias del principio y/o del metabolito activo) entre la fase de administración del producto en evaluación y la del producto o sustancia de referencia.

Como alternativa sin período de lavado en diseños de dosis múltiple, los sujetos son dosificados con una de las dos formas farmacéuticas y en el estado estable se sustituye la forma farmacéutica original por la otra forma a ser evaluada.

a.3.3) En caso de que, justificadamente, no sea posible utilizar el diseño cruzado, éste podrá ser sustituido por uno de grupos paralelos.

a.4) Sujetos:

a.4.1) El método de selección debe tratar de establecer la mayor homogeneidad posible de la muestra, de forma de reducir la variabilidad entre sujetos, por lo que se recomienda la selección de voluntarios sanos como sujetos del estudio, a menos que el principio activo produzca efectos adversos, farmacológicos o riesgos conocidos considerados como inaceptables, en cuyo caso, se podrán sustituir por pacientes con patología(s) dentro de las indicaciones propuestas para el producto.

a.4.2) Establecimiento de criterios, controles y parámetros:

- Claros criterios de inclusión y exclusión de los sujetos.
- Control de variables relevantes tales como régimen alimenticio, medicamentos concomitantes, etc.
- Parámetros clínicos y paraclínicos apropiados que permitan catalogar a los sujetos según su sexo, edad, peso y otras características específicas. Idealmente y siempre que sea posible, se recomienda: sujetos de cualquier

sexo, a menos que el riesgo para la mujer en edad reproductiva sea considerado inaceptable, edades entre 18 y 55 años, con peso dentro del rango normal de acuerdo a las tablas demográficas aceptadas, sin historia de abuso de drogas o alcohol, y preferiblemente no fumadores.

- Monitoreo de parámetros clínicos que permitan registrar apropiadamente la aparición de eventos adversos, toxicidad o cualquier condición intercurrente y las medidas terapéuticas que fuesen necesarias.

a.4.3) Tamaño de la muestra:

Debe ser igual o mayor a la cantidad mínima de sujetos requeridos por el diseño estadístico seleccionado, determinado por el error de la varianza asociado a los parámetros primarios estudiados, con un nivel mínimo de significación de 0,05; con una desviación del producto de referencia que sea compatible con la bioequivalencia, seguridad y eficacia, y calculado con la metodología correspondiente (fórmulas de distribución muestral).

a.5) Datos del producto en evaluación:

- Identificación de la forma farmacéutica a ser evaluada (tabletas, cápsulas, suspensión, etc).
- Concentración (contenido por unidad posológica).
- Tipo de derivado (sal, éster, complejos, etc).
- Fabricante.
- Dosis y vía de administración.
- Número de lote.
- Certificado de análisis del producto.
- Si al suministrar el estudio no se incluye el número de lote y el Certificado de análisis del producto, y dicho estudio fue realizado bajo la reglamentación vigente para Buenas Prácticas de Investigación Clínica, los faltantes podrán ser sustituidos por un certificado emitido por las autoridades sanitarias del país donde se realizó el estudio, que confirme que dicho estudio fue conducido bajo su autorización y cumplimiento de la reglamentación de Buenas Prácticas de Investigación Clínica.

a.6) Datos del producto de referencia:

El producto de referencia debe cumplir con todos y cada uno de los apartes señalados en el punto anterior (5 a.5) para el producto en evaluación.

a.7) Muestra biológica:

a.7.1) El tipo de muestra debe corresponder a la metodología analítica, diseño seleccionado y al patrón cinético seguido por el principio activo.

a.7.2) Tiempo de toma de las muestras:

- Los intervalos entre las tomas de las muestras y el tiempo total de las tomas, debe permitir una estimación adecuada de C_{max} , T_{max} y debe extenderse por un período suficiente que cubra al menos un 80% del $ABC_{0-\infty}$
- En caso de estudios de dosis múltiples, además de lo anteriormente descrito, la toma de las muestras debe incluir un período de muestreo adicional, luego de alcanzar el estado estable, que permita realizar una comparación objetiva entre el comportamiento farmacocinético de una dosis única y el de la misma dosis en el estado estable.

a.7.3) Manejo de la muestra:

Se debe indicar el tratamiento de las muestras evaluadas y su conservación.

a.8) Esquema de dosificación:

Programado de acuerdo a su indicación, uso clínico (agudo o crónico), etc., uso de dosis única o múltiples, vía de administración, condiciones de ayuno o dieta, etc.

a.9) Metodología analítica:

La metodología analítica utilizada para cuantificar y discriminar el o los principios activos y/o sus metabolitos activos (si aplica) debe ser claramente definida con respecto a sensibilidad, especificidad, linealidad, recuperación, límites de detección y cuantificación, exactitud, precisión y reproducibilidad (intra-días, inter-días e inter-laboratorios).

a.10) Método estadístico:

a.10.1) Para ensayos de Bioequivalencia

- Debe estar basado en una prueba de dos colas demostrando equivalencia de $\pm 20\%$ o en dos pruebas de una sola cola, una demostrando equivalencia mayor al 80% y otra, con equivalencia menor al 125%. En ambas

alternativas, el nivel de significación será de 0,05.

- Para ABC y Cmax se acepta hasta un rango de 80-125% para intervalos de confianza del 90%.
- El valor de Tmax será determinante en aquellos casos en los que se requiera una rápida absorción o efecto, o cuando la velocidad de absorción esté relacionada con la aparición de efectos adversos y se acepta un rango de 80-120% para intervalos de confianza del 90%.
- En caso de principios activos con rango terapéutico estrecho, el margen de aceptación de las variaciones del ABC será más reducido y determinado individualmente.

a.10.2) Para ensayos de Biodisponibilidad.

Estos estudios deberán utilizar el o los métodos estadísticos que mejor se adapten a su diseño experimental, debiendo ser justificados individualmente.

a.11) Parámetros a ser evaluados:

Los parámetros farmacocinéticos a ser evaluados dependerán del principio activo, de la vía de administración y de la forma farmacéutica utilizada. Sin embargo, los estudios deberán incluir parámetros generales clásicos:

a.11.1) ABC y perfil de la curva de concentración plasmática del principio activo (y/o metabolito activo), o perfil acumulativo y tasa de excreción renal (si aplica) del principio activo (y/o metabolito activo). Este perfil debe ser adecuadamente definido para permitir el cálculo de otros parámetros relevantes.

a.11.2) En la mayoría de los casos se requerirá estimar parámetros farmacocinéticos como $ABC_{0-\infty}$, ABC_{0-t} , $t_{1/2}$, C_{max} , T_{max} u otros, según sea el caso. El método de cálculo de dichos parámetros debe estar especificado.

a.11.3) En caso de estudios de dosis múltiples, se deben incluir parámetros adicionales específicos como porcentaje de máxima fluctuación, ABC_{11-12} .

a.11.4) Los estudios realizados con formas farmacéuticas de liberación modificada, deberán permitir obtener información especialmente importante para dicha forma farmacéutica, tal como, tiempo medio de residencia, dosis convencionales que sustituye, etc.

b) Estudios farmacodinámicos en humanos:

b.1) Definición:

Son aquellos en los que, utilizando seres humanos, se determina un efecto farmacológico específico (sea o no

una actividad terapéutica del producto) que tiene estrecha relación con la dosis administrada.

b.2) Objetivos:

Sustituir a los ensayos farmacocinéticos de bioequivalencia cuando se pueda obtener una estimación adecuada de la curva dosis-respuesta con el producto en evaluación y para ello debe existir un efecto farmacodinámico que pueda ser utilizado como indicador del comportamiento cinético del principio activo y cumplir con condiciones, características y principios éticos que permitan la realización del estudio.

Estos estudios tienen aplicación cuando no se pueda determinar adecuadamente la concentración sanguínea del o de los principios activos y/o sus metabolitos, o cuando la concentración del o de los principios activos tienen escasa correlación con el efecto obtenido de eficacia y/o seguridad.

b.3) Sujetos y Diseño:

b.3.1) Los sujetos deben seleccionarse de acuerdo a estrictos criterios señalados en el protocolo del estudio, a los que se les realizará una prueba preliminar a fin de descartar los que no respondan adecuadamente. Si el efecto a ser determinado fuese susceptible de presentar un importante efecto placebo, el diseño debe incluir una fase o grupo con

placebo, por lo que constará de un mínimo de tres fases o grupos.

b.3.2) El diseño deberá ser aleatorio, comparativo, doble ciego y preferiblemente cruzado, entre la formulación a ser evaluada y la de referencia, tal como se señala en el punto 5a.3 de los estudios farmacocinéticos.

b.3.3) En caso de que no sea posible utilizar el diseño antes mencionado, el diseño cruzado puede ser sustituido por uno de grupos paralelos y el diseño doble ciego por uno simple ciego (ver el punto 5a.3) pero que incluya uno o más evaluadores que no participen directamente en el resto del estudio y se deben tomar las provisiones adecuadas para que los resultados reportados por el o los investigadores sean ciegos para dichos evaluadores.

b.4) Formas Farmacéuticas y Dosificación:

b.4.1) Las formas farmacéuticas a ser utilizadas deben cumplir con lo señalado en los puntos 5a.5 y 5a.6 de los estudios farmacocinéticos.

b.4.2) En el caso de que el diseño requiera la utilización de un grupo o fase con placebo, se deberá indicar la forma farmacéutica correspondiente a éste con los datos que apliquen.

b.4.3) El esquema de dosificación del principio activo debe generar una curva dosis-respuesta que permita

establecer posibles diferencias en el efecto inducido entre el producto evaluado y el de referencia y si fuese el caso, entre éstos y el placebo.

b.5) Efecto Farmacológico y/o Terapéutico:

b.5.1) La respuesta seleccionada debe permitir la caracterización de una curva dosis-respuesta, es decir, la correlación entre la dosis administrada y la intensidad del efecto farmacodinámico.

b.5.2) El efecto farmacológico y/o terapéutico a ser medido debe tener relación directa con la eficacia y/o seguridad del principio activo. En caso de realizarse en pacientes, el diseño del estudio debe tomar en cuenta la posibilidad de variaciones debido a la evolución natural de la enfermedad,

b.5.3) Los equipos de medición a ser utilizados deben haber sido validados en su función de medida y deben generar un registro que sea almacenable y reanalizable. Si por la característica del efecto no fuese posible obtener un registro permanente, éste debe ser determinado mediante el uso de escalas análogo-visuales u otro tipo de medición que se adecue a la variable evaluada y registrado manualmente, debiendo ajustarse adecuadamente a la metodología estadística.

b.6) Metodología analítica:

b.6.1) Debe describirse detalladamente el método analítico a utilizar.

b.6.2) La metodología analítica debe haber sido validada adecuadamente (precisión, exactitud, reproducibilidad y especificidad).

b.6.3) Cuando el efecto se comporte como variable continua, éste se debe describir en forma similar a lo exigido en los estudios farmacocinéticos, según aplique (e.g., efecto y tiempo máximo, duración, dosis única vs. dosis en estado estable, etc.). En cualquier caso, la selección de los parámetros debe justificarse adecuadamente.

b.6.4) El método estadístico deberá seguir principios similares a los señalados en el punto 5a.10 de los ensayos farmacocinéticos. En caso de efectos y/o principios activos que presenten variaciones muy estrechas, muy amplias o asimétricas, los límites estadísticos de equivalencia deberán ser ajustados individualmente, según el caso.

c) Estudios Clínicos en Humanos:

c.1) Definición:

Son aquellos en los que, utilizando pacientes, se determina el o los efectos clínico-terapéuticos de eficacia y de seguridad de un producto farmacéutico.

c.2) Objetivos:

Permitir la comparación de eficacia y seguridad del producto en evaluación contra el de referencia, en aquellos casos en los que no existe correlación entre la farmacocinética del principio activo y su efecto terapéutico. Estos estudios pueden sustituir a los ensayos farmacocinéticos y farmacodinámicos de bioequivalencia cuando el efecto del principio activo sólo pueda ser determinado por un punto final terapéutico y de seguridad, el cual no es aplicable para un ensayo farmacodinámico y cumplan con las condiciones, características y principios éticos que permitan la realización del estudio.

c.3) Sujetos:

c.3.1) Los sujetos seleccionados, sólo podrán ser pacientes que presenten la patología que permita evaluar el producto en estudio, en la o las indicaciones aprobadas para el principio activo.

c.3.2) Independientemente de la condición de los pacientes, éstos necesariamente deberán ser manejados de acuerdo a las Normas y regulaciones ético-legales vigentes.

c.4) Puntos Finales:

c.4.1) Los puntos finales son los criterios y/o parámetros clínicos de evaluación que caracterizan

directamente la intensidad y evolución del efecto terapéutico y de seguridad del principio activo.

c.4.2) En la medida de lo posible, se deben seleccionar puntos finales que permitan diferenciar los márgenes adecuados tanto de eficacia como de seguridad.

c.4.3) El perfil de efectos secundarios del principio activo no podrá ser utilizado para determinar la bioequivalencia, pero sí podrá ser indicativo de una bioinequivalencia.

c.5) Diseño Estadístico y Aceptación de Bioequivalencia:

c.5.1) La selección del diseño y el intervalo de confianza deberán justificarse individualmente en todos los casos, tratando de ajustarse a diseños ciegos de grupos paralelos, con pruebas a dos colas e intervalos de confianza del 95%.

c.5.2) En caso de que el punto final seleccionado sólo permita determinar si el producto evaluado tiene un efecto menor que el de referencia, el diseño estadístico se realizará siguiendo un modelo con intervalo de confianza para una sola cola.

c.5.3) Si fuese necesario, se debe incluir un placebo siguiendo lo señalado en los puntos 5a.5 y 5a.6 de los estudios farmacocinéticos.

c.5.4) El rango de aceptación de bioequivalencia dependerá de la enfermedad estudiada, de las condiciones clínicas de los sujetos, del punto final seleccionado, etc, debiendo ajustarse al diseño estadístico.

d) Estudios de disolución *in vitro*:

d.1) Definición:

Son aquellos ensayos que permiten determinar *in vitro* la cantidad y velocidad de principio activo que se solubiliza a partir de una forma farmacéutica.

d.2) Objetivos:

Dentro del contexto de este capítulo, los estudios de disolución *in vitro*, se utilizarán para determinar bioequivalencia demostrando la similitud de las cinéticas de disolución de un producto contra el producto de referencia.

Debido a las limitaciones asociadas a su uso como única fuente de documentación de bioequivalencia, su aplicación para este propósito deberá limitarse a principios activos en suspensión y formas farmacéuticas sólidas orales de liberación convencional con alta permeabilidad, cuyo único factor limitante del comportamiento farmacocinético sea su disolución y que no posean alguno de los indicadores señalados en los puntos 3.a y 3.c de esta Norma. Para las formas farmacéuticas en suspensión sólo se aceptará la metodología descrita en el punto 5.d.4.1).

d.3) Diseño:

d.3.1) La evaluación deberá realizarse mediante la obtención de curvas que permitan determinar la evolución completa de la disolución a partir de la forma farmacéutica utilizada. El parámetro a evaluar es el porcentaje de principio(s) activo(s) disuelto(s) en cada intervalo de tiempo.

d.3.2) El protocolo de disolución debe indicar: Aparato de disolución, velocidad, temperatura, volumen y medio de disolución, metodología analítica, manipulación de las muestras, condiciones de muestreo, análisis estadístico y criterios de aceptación.

d.4) Metodología:

Para productos cuya prueba de disolución:

d.4.1) Se encuentra disponible en textos oficiales, se debe realizar un perfil de disolución comparativo entre el producto de referencia y el producto en evaluación, con 12 unidades de cada uno, a intervalos de 15 minutos o menos, con un mínimo de tres puntos y siguiendo la metodología descrita.

d.4.2) Se encuentra disponible públicamente, pero no en textos oficiales, se debe realizar un perfil de disolución comparativo entre el producto de referencia y el producto en evaluación, con 12

unidades de cada uno, a intervalos de 15 minutos o menos, con un mínimo de tres puntos y siguiendo el método publicado.

Se podrá requerir la presentación de información adicional para sustentar estos datos, cuando esté científicamente justificado.

d.4.3) No se encuentra disponible, no se aceptarán estudios de disolución para demostrar bioequivalencia.

6. Información oficial de acceso público.

El Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos publicará y/o actualizará periódicamente, un documento de acceso público de productos farmacéuticos aprobados (nombre comercial y genérico, casa manufacturadora y/o representante, presentaciones, formas farmacéuticas, concentraciones), que en base a la evidencia presentada, son considerados bioequivalentes al producto de referencia.

7. Se excluyen del cumplimiento de esta norma, los productos aprobados con anterioridad a la entrada en vigencia de la misma a menos que exista alguna de las condiciones señaladas en el punto 1.b de este capítulo.

DISPOSICIONES TRANSITORIAS

INSTAURACION DE LA PRESENTE NORMA

1. Para Nuevas Solicitudes de Registro

1.1. Productos Nuevos Categoría A o B:

Deberán cumplir con el articulado correspondiente de la presente Norma, a partir de su fecha de entrada en vigencia.

1.2. Productos Conocidos:

Deberán cumplir con el articulado correspondiente de la presente Norma, siguiendo las prioridades indicadas según un listado de principio(s) activo(s) aprobado(s) que tienen alta probabilidad de variaciones no aceptables en sus parámetros de biodisponibilidad/ bioequivalencia e incluye los productos cuya inequivalencia, representan para el paciente un riesgo de:

- Muerte.
- Incapacidad permanente o severa.
- Necesidad de hospitalización o su prolongación.
- Anomalías congénitas.
- Aparición, mayor crecimiento o diseminación de una enfermedad maligna.

Esta regulación se aplicará bajo el siguiente cronograma:

1.2.1. Cumplimiento Inmediato:

Los Principios Activos que se citan a continuación deberán cumplir con la presente Norma, **a partir de la fecha de entrada en vigencia** de la misma.

1. Difenilhidantoína
2. Carbamazepina y Oxcarbazepina
3. Acido Valproico y derivados
4. 6 – Mercaptopurina
5. Etopósido
6. Flutamida
7. Metotrexato
8. Ciclosporina A
9. Digoxina
10. Quinidina
11. Procainamida
12. Verapamilo
13. Diltiazem
14. Levotiroxina.

1.2.2. Cumplimiento mediato:

Los Principios Activos que se citan a continuación deberán cumplir con la presente norma, a partir de los **12 (doce) meses** de entrada en vigencia de la misma.

15. Metroprolol
16. Nifedipina
17. Clozapina
18. Olanzapina
19. Teofilina
20. Warfarina
21. Nitroglicerina
22. Nitrato de Isosorbide
23. Carbonato de Litio
24. Etilnil estradiol
25. Levonorgestrel
26. Noretisterona
27. Tamoxifeno
28. Insulinas
29. Tolbutamidas

A partir de los **24 (veinticuatro) meses** de entrada en vigencia de esta Norma, todos los productos farmacéuticos sometidos a registro sanitario deberán cumplir con la presente normativa.