



LA GACETA

DIARIO OFICIAL

Teléfonos: 2228-3791 / 2222-7344

Tiraje: 270 Ejemplares
48 Páginas

Valor C\$ 45.00
Córdobas

AÑO CXXIV

Managua, Jueves 12 de Noviembre de 2020

No. 210

SUMARIO

Pág.

MINISTERIO DE GOBERNACIÓN

"Asociación Religiosa Tipitapa para Cristo" (TPC).....9907

Nacionalizados.....9909

MINISTERIO DE EDUCACIÓN

Acuerdo C.P.A.....9911

MINISTERIO DE FOMENTO, INDUSTRIA Y COMERCIO

NTON 19 013 - 20.....9911

MINISTERIO DE ECONOMÍA FAMILIAR, COMUNITARIA, COOPERATIVA Y ASOCIATIVA

Licitación Selectiva No. LS-BIENES 11-10-2020.....9946

INSTITUTO NICARAGÜENSE DE CULTURA

Aviso.....9947

EMPRESA NICARAGÜENSE DE ELECTRICIDAD

Licitación Selectiva N° 015/LS- 14/ENEL-2020.....9947

CONTRALORÍA GENERAL DE LA REPÚBLICA

Edicto.....9947

BANCO CENTRAL DE NICARAGUA

Licitación Selectiva No. BCN-20-57-20.....9948

BANCO DE FOMENTO A LA PRODUCCIÓN

Licitación Selectiva N° LS/005/BFP-2020.....9948

SECCIÓN JUDICIAL

Edictos.....9948

UNIVERSIDADES

Títulos Profesionales.....9952

MINISTERIO DE GOBERNACIÓN

Reg. 3206- M. 56784125 - Valor C\$ 1,255.00

CONSTANCIA DE INSCRIPCIÓN

La suscrita Directora del Departamento de Registro y Control de Asociaciones del Ministerio de Gobernación, de la República de Nicaragua, **HACE CONSTAR** Que bajo el Número Perpetuo seis mil novecientos cincuenta (6950), del folio número tres mil cuatrocientos al folio número tres mil cuatrocientos diez (3400-3410), Tomo: II, Libro: DECIMOSEXTO (16°), que este Departamento lleva a su cargo, se inscribió la entidad nacional denominada: **"ASOCIACION RELIGIOSA TIPITAPA PARA CRISTO" (TPC)** Conforme autorización de Resolución del treinta de Octubre del año dos mil veinte. Dado en la ciudad de Managua, el día treinta y uno de Octubre del año dos mil veinte. **Deberán publicar en La Gaceta, Diario Oficial, los estatutos insertos en la escritura número VEINTICINCO (25), Autenticado por el Licenciado José Luis Norori Hooker, el día tres de octubre del año dos mil veinte. (f) Franya Ya-rue Urey Blandon, Directora.**

DECIMA TERCERA: (ESTATUTOS). El Presidente somete a consideración de los demás comparecientes de los Estatutos siguientes de los cuales se desglosan y fueron aprobados por unanimidad de votos como Estatutos de la **"ASOCIACION RELIGIOSA TIPITAPA PARA CRISTO (TPC)"**, los siguientes: **Arto.1.- (DENOMINACION).** La **ASOCIACION RELIGIOSA** es un Organismo No Gubernamental, religioso, apolítico y sin fines de lucro, que se denominará **"ASOCIACION RELIGIOSA TIPITAPA PARA CRISTO (TPC)"**. **Arto.2.- (DOMICILIO).** El domicilio legal de **"ASOCIACION RELIGIOSA TIPITAPA PARA CRISTO (TPC)"**, será en el municipio de Tipitapa, Departamento de Managua, pudiendo establecer filiales en cualquier otro lugar dentro del país. **Arto.3.- (DURACION).** El plazo de duración de la **"ASOCIACION RELIGIOSA TIPITAPA PARA CRISTO (TPC)"**, será indefinida. **Arto.4.- (NATURALEZA).** La **"ASOCIACION RELIGIOSA TIPITAPA PARA CRISTO (TPC)"**, es de interés Religioso, Apolítico, sin fines de lucro y No Gubernamental. Es una asociación religiosa de interés y servicio en el desarrollo espiritual, social e integral de la sociedad Nicaragüense. **Arto.5.- (OBJETIVOS).** La **"ASOCIACION RELIGIOSA TIPITAPA PARA CRISTO (TPC)"**, es de interés religioso, apolítico, No gubernamental y sin fines de lucro, y tiene como objetivos: 1) Promover el trabajo con jóvenes de diferentes creencias para que vengan al conocimiento de la verdad del evangelio y trabajar con ellos de manera integral; 2) Promover el apoyo a las comunidades de escasos recursos con trabajo voluntario en diferentes áreas; 3) Promover la construcción cada comunidad filiales de TPC con aquellas personas dispuestas a superar en su crecimiento y desarrollo espiritual; 4) Promover la formación de líderes dentro de las Iglesias que ayuden a otros para alcanzar la salvación de Jesucristo a través de diferentes medios y métodos de enseñanza y predicación;

5) instar a la juventud al buen aprovechamiento de su tiempo mediante actividades recreativas de liderazgo dentro de la Asociación; 6) promover a través de los medios de comunicación el mensaje para alcanzar a la juventud para Cristo y que se unan a la obra de Dios; 7) Crear, promover, establecer y ejecutar proyectos de diferentes naturalezas a las comunidades de escasos recursos para su desarrollo integral; y 8) Gestionar proyectos para la obtención de fondos para el desarrollo social que beneficie a la sociedad. **DE LOS MIEMBROS, DERECHOS, DEBERES Y PERDIDA DE MEMBRESIA.- Arto. 6.-** La **"ASOCIACION RELIGIOSA TIPITAPA PARA CRISTO (TPC)"**, estará integrada por los miembros Asociados constitutivos (los que comparecen en la escritura de constitución), miembros activos (personas naturales o jurídicas que serán admitidos por la Junta Directiva y ratificados posteriormente por la Asamblea General después de la aprobación de la Personería Jurídica por la Asamblea Nacional), y miembros honorarios. **Arto.7.-** Son **DERECHOS** de los miembros: a) Tener plena participación en todas las reuniones con voz y voto; b) Elegir y ser electo para cargos oficiales dentro de la Junta Directiva y demás cargos; c) Pertenecer a cualquier comisión de trabajo; d) Introducir proyectos y hacer propuestas ante la Junta de Directiva o a la Asamblea General; e) Representar a la **"ASOCIACION RELIGIOSA TIPITAPA PARA CRISTO (TPC)"**, dentro o fuera del país, previo acuerdo de la Junta Directiva; f) Reformar los Estatutos en base al procedimiento establecido en los mismos. **Arto.8.-** Son **DEBERES** de los miembros: a) Sujetarse obedeciendo a la Palabra de Dios, los Estatutos y reglamento interno; b) Tener plena participación en todas las actividades de la Asociación Religiosa, en sesiones ordinarias y extraordinarias, en comisiones de trabajo, conforme los procedimientos que establezca el Reglamento Interno; c) Asistir a las reuniones de Asamblea General; d) Guardar los principios de la Asociación Religiosa y mantener relaciones fraternas con otras instituciones afines dentro y fuera del país; e) dar un buen testimonio de conducta viviendo en santidad; f) Creer y obedecer la sana doctrina de la Palabra de Dios. **Arto. 9.- Requisitos para ser miembro:** a) Solicitar su afiliación a la Asociación llenando por escrito la hoja de solicitud que se establezca para tal efecto; b) En el caso de toda persona natural gozar de todos los derechos civiles sin distinción de sexo, raza, profesión o nacionalidad; c) En el caso de toda persona Jurídica, cuyos intereses, fines y principios sean similares a los que ella profesa; d) Aceptar los principios Cristianos e identificarse con el cuerpo doctrinal según la Biblia. **LA PERDIDA DE LA MEMBRESIA:** a) Por renuncia voluntaria; b) Por expulsión al violentar los estatutos, Reglamento interno y normas de conducta; c) Por fallecimiento o incapacidad física o mental, definitiva, lo cual será determinado por el dictamen de tres facultativos médicos de la materia; d) Por sentencia condenatoria firme. Su procedimiento, y resolución serán establecidos por el Reglamento interno que se elabore, presenten y aprueben en la Asamblea General. **DE LOS ORGANOS DE GOBIERNO.- Arto. 10.-** **LOS ORGANOS DE GOBIERNO** de la **"ASOCIACION RELIGIOSA TIPITAPA PARA CRISTO (TPC)"**, son en su orden: a) **LA ASAMBLEA GENERAL** (Máxima Autoridad); y b) **LA**

JUNTA DIRECTIVA (Órgano Administrativo).-

Arto.11.- De la Asamblea General.- La Asamblea General es la máxima autoridad de la "ASOCIACION RELIGIOSA TIPITAPA PARA CRISTO (TPC)", y está formado por:

a) los miembros Asociados que comparecen en este acto; y b) Los miembros Activos, sean estos: personas naturales o Jurídicas, nacionales o Extranjeras con Cédula de Residente; los cuales serán admitidos posteriormente por la Junta Directiva y ratificados posteriormente por la Asamblea General, de acuerdo a las normas fijadas en estos estatutos y reglamentos internos que elaboren, presenten y aprueben en la Asamblea General; **Arto.12.-** La Asamblea se reunirá: a) ORDINARIAMENTE, Una vez anualmente en el lugar y fecha señaladas por la Junta Directiva lo convoque; La Junta Directiva convocará a la Asamblea General mediante comunicación por escrita, la cual se enviará a los miembros con treinta días de anticipación si es ordinaria, y b) extraordinaria, con ocho días de anticipación, señalando AGENDA de asuntos a tratar, la cual podrá ser completada por la Asamblea General.- **Arto. 13.- QUORUM.** EL QUORUM de la Asamblea General estará formado de la mitad más uno de sus miembros, en caso de no contarse con el QUORUM reglamentario se hará una segunda convocatoria una hora después de la primera, siendo el QUORUM la mitad más uno de sus miembros presentes.- **Arto.14.-**

ATRIBUCIONES de la Asamblea General: a) Resolver los asuntos de la Asociación Religiosa en sesiones Ordinarias y Extraordinarias; b) Determinar las actividades e implementar en el campo de cooperación nacional e internacional; c) Elegir a la Junta Directiva, cuyo periodo será de cinco años; d) Aprobar o Improbar los informes contables, administrativos, presupuesto anual, programas de trabajo que le someten los miembros, el presidente y la Junta Directiva; e) Destituir de su cargo a cualquier miembro de la Junta Directiva y expulsar a aquellos miembros, por violación a los Estatutos y Reglamentos, por el voto calificado de los dos tercios del total de los miembros de la Asamblea General; f) Formular, aprobar y modificar con las dos terceras partes de los votos, los Estatutos y Reglamentos de la "ASOCIACION RELIGIOSA TIPITAPA PARA CRISTO (TPC)", g) Es la encargada de la disolución y liquidación de la Asociación; h) Reformar a los Estatutos de la Asociación; i) Otorga y cancela la membresía de la Asociación.- **Arto.15.-** De la Junta Directiva.- Es el órgano de "ASOCIACION RELIGIOSA TIPITAPA PARA CRISTO (TPC)", que ejerce autoridad y dirección de la asociación religiosa en ausencia de la Asamblea General. Estará integrada por cinco miembros que corresponden al siguiente orden: Presidente (a), Vice-Presidente (a), Secretario (a), Tesorero (a), y un vocal. Esta Junta Directiva se elegirá por un periodo de cinco años, y reelegida por dos periodos más. - **Arto. 16.-** La Junta Directiva hará Quórum con la presencia de la mayoría simple de sus miembros y serán consideradas sus reuniones como legalmente constituidas, y las resoluciones se adoptarán con el voto favorable de la mayoría de los presentes. En caso de empate, el Presidente tendrá doble voto. - **Arto. 17.-** Son obligaciones y atribuciones de la Junta Directiva los siguientes: a) Acordar a través de su Presidente la adquisición, enajenación de bienes muebles o inmuebles a cualquier

título y la celebración de toda clases de actos o contratos de acuerdo con la Ley de la materia.- b) Celebrar sesiones ordinarias cada mes y extraordinarias cuando sea convocadas por el Presidente.- c) Convocar a los miembros para la Asamblea General.- d) Velar por el fiel cumplimiento de los Estatutos y los Reglamentos de la Asociación Religiosa.- e) Representar legalmente por medio de su Presidente en todos los asuntos concerniente a esta.- f) Abrir oficinas a nivel de sub-sede en cualquier otro lugar del país y fuera de este si fuere necesario.- g) Conocer, reformar y aprobar el plan de trabajo anual y el Presupuesto General de Ingresos y Egresos que la Administración elaborará en el debido momento.- **Arto. 18.-** Corresponde al Presidente (a) de la Asociación Religiosa: a) Representar a la Asociación Religiosa, como Apoderado Generalísimo para asuntos Judiciales y extrajudiciales, Administrativos, laborales y demás, a la Asociación ante personas naturales o Jurídicas, sean nacionales o extranjeros; b) Presidir y mantener el orden en las sesiones ordinarias y extraordinarias de la Junta Directiva, resolviendo empates con su doble voto ; c) Adquirir créditos a nombre de la Asociación Religiosa para fines propios de la misma, previa autorización de la junta Directiva; d) Enajenar, donar, ceder, gravar, hipotecar, preñar, comprar o adquirir bienes muebles o inmuebles a nombre de la Asociación Religiosa; previa autorización de la junta Directiva; e) Abrir cuentas corrientes o de ahorro, de moneda nacional o extranjera, en el banco o institución financiera de su preferencia; f) Todas las demás facultades que estos Estatutos, La Escritura Social y los reglamentos le confieren.- **Arto. 19.-** Corresponde al Vice-presidente (a): a) Sustituir al Presidente en caso de ausencia o delegación por parte de este.- Se le podrá otorgar poderes especiales y generales para su representación de parte del Presidente. - **Arto. 20.-** Corresponde al Secretario (a): a) Ser el Órgano de comunicación de la Asociación Religiosa entre sus diversos organismos y terceros.- b) Custodiar la correspondencia y llevar los libros de Actas y Acuerdos correspondientes.- c) Levantar las Actas, Acuerdos y resoluciones tanto de la Asamblea General como de la Junta Directiva en los respectivos libros.- d) Mandar a publicar las citas de convocatorias, enviarlas por vía correo electrónico, o por vía telefónica, o por cualquier medio de comunicación por escrito o hablado, físico o digital, y hacer las pertinentes citaciones que se le ordenaran.- e) Librar toda clase de certificaciones con arreglo a la Ley; f) Atender otras atribuciones designadas por el Presidente de la Asociación Religiosa; **Arto. 21.-** Corresponde al Tesorero (a): a) Supervisar el sistema contable; b) Llevar un registro de donaciones, diezmos, ofrendas y aportes materiales, económicos y demás, otorgadas por personas Naturales o Jurídicas, Nacionales o Extranjeros; filántropos y Organismos No Gubernamentales. c) Revisar en cualquier tiempo, los libros contables, caja, valores y cartera de la Asociación Religiosa; d) Realizar arqueos y comprobación de caja, cuando lo estime conveniente o a solicitud del Presidente y de la Junta Directiva; e) Rendir informes financieros mensualmente a la Junta Directiva y anualmente a la Asamblea General.- **Arto. 22.-** Corresponde al vocal: Sustituir en su orden que corresponde de acuerdo como comparece: En ausencia del Presidente lo sustituye el Vice-presidente, en ausencia de este lo sustituye el

Secretario, en ausencia de este o del Tesorero, lo sustituye un vocal.- **Arto. 23.-** El Patrimonio de la Asociación Religiosa es la suma de CINCUENTA MIL CORDOBAS, que los otorgantes, como Asociados, donan para su creación, por partes iguales, y también mediante los donativos, Aportes Voluntarios, usufructos, herencias y legados que recibiera de Instituciones Estatales Y Organismos no Gubernamentales o Extranjeros, de personas naturales o Jurídicas, nacionales o Extranjeras; de manera lícita y que no desnaturalice los fines y objetivos de la Asociación Religiosa.- **DE LA DISOLUCION Y LIQUIDACION DE LAS OBLIGACIONES.- Arto. 24.-** La "ASOCIACION RELIGIOSA TIPITAPA PARA CRISTO (TPC)", podrá disolverse por las causas que señala la ley para la cancelación de la Personalidad Jurídica o cuando sea acordado por sus miembros de acuerdo a los estatutos; y una vez disuelta, será conformada la Junta Liquidadora, la cual estará conformada por tres miembros de la Junta Directiva que serán el Presidente, secretario y Tesorero, la que procederá a la liquidación y cancelación de las obligaciones, y si resultare un remanente, la Asamblea General determinará que este será entregado a otra Institución benéfica similar existente en el país.- **Arto. 25.-** Para que la Asamblea General resuelva sobre la disolución de la Asociación Religiosa necesitará de los dos tercios de sus miembros. Una vez disuelta se procederá a la liquidación y cancelación de las obligaciones, el remanente, si lo hubiese será entregado a otra institución benéfica similar existentes en el país que determine por mayoría la Asamblea a proposición de la Junta Directiva.- **DISPOSICIONES GENERALES.- Arto. 26.-** Los presentes estatutos solamente podrán ser reformados y enmendados por la Asamblea de la Asociación Religiosa, cuando haya Quórum y será por el voto a favor de los dos tercios de sus miembros.- Las disposiciones no establecidas en los Estatutos se establecerán en el Reglamento interno.- **Arto. 27.-** Los estatutos que regirán la "ASOCIACION RELIGIOSA TIPITAPA PARA CRISTO (TPC)", los otorgantes reunidos en la Presente Asamblea General Constitutiva ratifican por unanimidad de votos a la siguientes Junta Directiva la cual regirá por un período de cinco años a partir de la obtención de la Personalidad Jurídica, quedando conformada por los siguientes cargos y miembros: **Presidente (a): JUAN ELIEL VASQUEZ LOPEZ, Vice-Presidente (a): GILBER IGNACIO LOPEZ, Secretario (a): DANIA YAOSKA GARCIA AGUILAR, Tesorero (a): MARIA TERESA GOMEZ LOPEZ, y Vocal: ANGELICA MARIA URBINA SALAZAR.-** Así se expresaron los comparecientes bien instruidos por mí el Notario, acerca del valor, objeto y trascendencias legales de este acto, sobre las cláusulas generales y especiales, de las que envuelven estipulaciones implícitas y explícitas, de las que en concreto se hacen.- Leída que fue por mí el Notario íntegramente esta escritura a los comparecientes, quienes la encuentran conforme, aprueban y ratifican sin hacerle modificaciones y firman junto conmigo el Notario y doy Fe de todo cuanto he relacionado en este acto.- (f) Ilegible.- (F) G.I.M.L.- (f) Dania G.- (f) Ilegible.- (f) Ilegible.- (F) Ilegible.- (NOTARIO).---PASO ANTE MI: Del frente del folio número cuarenta y dos al frente del folio número cuarenta y siete de mi protocolo número veinticuatro que llevo del

corriente año y a solicitud de la señor **JUAN ELIEL VASQUEZ LOPEZ**, Presidente de la "ASOCIACION RELIGIOSA TIPITAPA PARA CRISTO (TPC)", libro este Primer Testimonio compuesto de seis hojas útiles de papel sellado de Ley, la que firmo, rubrico y sello, en esta ciudad de Managua, a las tres y cuarenta minutos de la tarde del día veintisiete de febrero del dos mil diecinueve.- Firma y Sello del Notario.

NACIONALIZADOS

Reg. 3207 - M. 56772907 - Valor C\$ 290.00

CERTIFICACIÓN El suscrito Director General de Migración y Extranjería del Ministerio de Gobernación de la República de Nicaragua, **Comandante de Brigada Juan Emilio Rivas Benites. CERTIFICA:** Que en los folios: 145-146, del libro de nacionalizados nicaragüenses No. 11, correspondiente al año dos mil veinte (2020), que para tal efecto lleva la Dirección General de Migración y Extranjería, se encuentra inscrita la Resolución No. 3237 donde se acuerda otorgar la nacionalidad nicaragüense en calidad de nacionalizada a la ciudadana **CLAUDIA LISSETT VIDES IRAHETA**, originaria de la República de El Salvador y que en sus partes conducentes establece: **RESOLUCION No. 3237** El Suscrito Director General de la Dirección General de Migración y Extranjería, Comandante de Brigada Juan Emilio Rivas Benites en uso de las facultades conferidas en la Constitución Política de la República de Nicaragua, Ley No. 290 "Ley de Organización Competencias y Procedimientos del Poder Ejecutivo" y sus Reformas, Ley No. 761. "Ley General de Migración y Extranjería" y su Reglamento y conforme al Acuerdo Ministerial No.12-2018 de la Ministra de Gobernación de la República de Nicaragua de fecha dieciocho de Octubre del año dos mil dieciocho. **CONSIDERANDO PRIMERO.-** Que la ciudadana **CLAUDIA LISSETT VIDES IRAHETA**, de nacionalidad salvadoreña, mayor de edad, en unión de hecho, Licenciada en relaciones internacionales e inversionista, nacida el 21 de junio de 1982 en San Salvador, República de El Salvador, identificada con pasaporte No. A01172190, cédula de residencia permanente nicaragüense No. 000050049, con domicilio y residencia en Managua, República de Nicaragua; presentó ante la Dirección General de Migración y Extranjería la correspondiente solicitud de nacionalidad nicaragüense. **SEGUNDO.-** Que la ciudadana **CLAUDIA LISSETT VIDES IRAHETA**, ha cumplido con los requisitos y formalidades establecidas en las leyes para adquirir la nacionalidad nicaragüense, tomando en cuenta su permanencia en el territorio nacional, al haber acreditado residencia permanente continua desde el 17 de febrero del 2003 y tener vínculo de consanguinidad con ciudadana nicaragüense, ser inversionista y contribuir al desarrollo económico y social del país. **TERCERO.-** Que de forma expresa ha manifestado su voluntad de adquirir la nacionalidad nicaragüense, de conformidad a lo establecido en Ley General de Migración y Extranjería y su Reglamento, sometiéndose a las disposiciones legales establecidas en nuestra legislación vigente en cuanto a derechos y obligaciones que le corresponden a los nicaragüenses nacionalizados. **POR TANTO** De

conformidad a los Artículos 17, 21, 27, 46, 70, 71, 73, 99 y 100 de la Constitución Política de Nicaragua, Artículos 1, 10 numerales 2), 3), 12) y 20); Artículo 11, 49, 50, 54, 55 y 56 de la Ley No. 761, Ley General de Migración y Extranjería, publicada en la Gaceta Diario Oficial No. 125 y 126 del 6 y 7 de julio del 2011 y Artículos 108, 112, 113, 114 y 125 parte conducente de su Reglamento contenido en el Decreto No. 31-2012 de Casa de Gobierno, publicado en la Gaceta Diario Oficial Números 184, 185 y 186 del 27 y 28 de septiembre y 01 de octubre del 2012; esta autoridad: **RESUELVE PRIMERO.-** Otorgar la nacionalidad nicaragüense en calidad de nacionalizada a la ciudadana **CLAUDIA LISSETT VIDES IRAHETA**, originaria de la República de El Salvador. **SEGUNDO.-** La ciudadana **CLAUDIA LISSETT VIDES IRAHETA**, gozará de los derechos y prerrogativas que las leyes le conceden y estará sometida a las obligaciones correspondientes a los nacionales nicaragüenses, de conformidad a lo que establece la Constitución Política de la República de Nicaragua, la Ley No.761 "Ley General de Migración y Extranjería" y su Reglamento. **TERCERO.-** Regístrese en el libro de nacionalizados que para tal efecto lleva la Dirección General de Migración y Extranjería y librese la certificación correspondiente. **CUARTO.-** La presente Resolución surtirá efecto a partir de su publicación en La Gaceta, Diario Oficial. **NOTIFIQUESE.-** Managua, cinco de noviembre del año dos mil veinte. **Comandante de Brigada Juan Emilio Rivas Benites Director General de Migración y Extranjería** La Ministra de Gobernación de la República de Nicaragua, visto la Resolución que antecede y habiéndose cumplido con todos los requisitos legales establecidos en la Ley 761, "Ley General de Migración y Extranjería", **REFRENDA.** La presente Resolución de Nacionalización. (f) María Amelia Coronel Kinloch, Ministra de Gobernación. Libro la presente certificación de la resolución de nacionalización No. 3237, en la ciudad de Managua, a los cinco días del mes de noviembre del año dos mil veinte. (f) **Comandante de Brigada, Juan Emilio Rivas Benites, Director General de Migración y Extranjería.**

Reg. 3201 - M. 56747227- Valor CS 290.00

C E R T I F I C A C I Ó N

El suscrito Director General de Migración y Extranjería del Ministerio de Gobernación de la República de Nicaragua, **Comandante de Brigada Juan Emilio Rivas Benites.** **C E R T I F I C A:** Que en los folios: 147-148, del libro de nacionalizados nicaragüenses No. 11, correspondiente al año dos mil veinte (2020), que para tal efecto lleva la Dirección General de Migración y Extranjería, se encuentra inscrita la Resolución No. 3238 donde se acuerda otorgar la nacionalidad nicaragüense en calidad de nacionalizado al ciudadano **RODNEY RODRIGUEZ FIGUERO**, originario de la República Dominicana y que en sus partes conducentes establece: **RESOLUCION No. 3238** El Suscrito Director General de la Dirección General de Migración y Extranjería, Comandante de Brigada Juan Emilio Rivas Benites en uso de las facultades conferidas en la Constitución Política de la República de Nicaragua, Ley No. 290 "Ley de Organización Competencias y

Procedimientos del Poder Ejecutivo" y sus Reformas, Ley No. 761. "Ley General de Migración y Extranjería" y su Reglamento y conforme al Acuerdo Ministerial No.12-2018 de la Ministra de Gobernación de la República de Nicaragua de fecha dieciocho de Octubre del año dos mil dieciocho. **CONSIDERANDO PRIMERO.-** Que el ciudadano **RODNEY RODRIGUEZ FIGUERO**, de nacionalidad dominicana, mayor de edad, casado, deportista, nacido el 25 de mayo de 1982 en Santo Domingo, República Dominicana, identificado con pasaporte No. PN0119809, cédula de residencia permanente nicaragüense No. 000048219, con domicilio y residencia en Managua, República de Nicaragua; presentó ante la Dirección General de Migración y Extranjería la correspondiente solicitud de nacionalidad nicaragüense. **SEGUNDO.-** Que el ciudadano **RODNEY RODRIGUEZ FIGUERO**, ha cumplido con los requisitos y formalidades establecidas en las leyes para adquirir la nacionalidad nicaragüense, tomando en cuenta su permanencia en el territorio nacional, al haber acreditado residencia permanente continua desde el 23 de febrero del 2018 y tener vínculo de afinidad y consanguinidad con ciudadanas nicaragüenses. **TERCERO.-** Que de forma expresa ha manifestado su voluntad de adquirir la nacionalidad nicaragüense, de conformidad a lo establecido en Ley General de Migración y Extranjería y su Reglamento, sometiéndose a las disposiciones legales establecidas en nuestra legislación vigente en cuanto a derechos y obligaciones que le corresponden a los nicaragüenses nacionalizados. **POR TANTO** De conformidad a los Artículos 19, 21, 27, 46, 70, 71 y 72 de la Constitución Política de Nicaragua, Artículos 1, 10 numerales 2), 3), 12) y 20); Artículos 11, 49, 50, 53, 54 parte conducente y Artículo 56 de la Ley No. 761, Ley General de Migración y Extranjería, publicada en la Gaceta Diario Oficial No. 125 y 126 del 6 y 7 de julio del 2011 y Artículos 108, 112 y 114 de su Reglamento contenido en el Decreto No. 31-2012 de Casa de Gobierno, publicado en la Gaceta Diario Oficial Números 184, 185 y 186 del 27 y 28 de septiembre y 01 de octubre del 2012; esta autoridad: **RESUELVE PRIMERO.-** Otorgar la nacionalidad nicaragüense en calidad de nacionalizado al ciudadano **RODNEY RODRIGUEZ FIGUERO**, originario de la República Dominicana. **SEGUNDO.-** El ciudadano **RODNEY RODRIGUEZ FIGUERO**, gozará de los derechos y prerrogativas que las leyes le conceden y estará sometido a las obligaciones correspondientes a los nacionales nicaragüenses, de conformidad a lo que establece la Constitución Política de la República de Nicaragua, la Ley No.761 "Ley General de Migración y Extranjería" y su Reglamento. **TERCERO.-** Regístrese en el libro de nacionalizados que para tal efecto lleva la Dirección General de Migración y Extranjería y librese la certificación correspondiente. **CUARTO.-** La presente Resolución surtirá efecto a partir de su publicación en La Gaceta, Diario Oficial. **NOTIFIQUESE.-** Managua, cinco de noviembre del año dos mil veinte. **Comandante de Brigada Juan Emilio Rivas Benites Director General de Migración y Extranjería** La Ministra de Gobernación de la República de Nicaragua, visto la Resolución que antecede y habiéndose cumplido con todos los requisitos legales establecidos en la Ley 761, "Ley General de Migración y Extranjería", **REFRENDA.** La presente Resolución de Nacionalización. (f) María Amelia Coronel Kinloch,

Ministra de Gobernación. Libro la presente certificación de la resolución de nacionalización No. 3238, en la ciudad de Managua, a los cinco días del mes de noviembre del año dos mil veinte. (f) Comandante de Brigada Juan Emilio Rivas Benites Director General de Migración y Extranjería.

MINISTERIO DE EDUCACIÓN

Reg. 3208 – M. 56706668 – Valor C\$ 95.00

Acuerdo C.P.A. No. 224-2020 EL MINISTERIO DE EDUCACIÓN DE LA REPÚBLICA DE NICARAGUA

En uso de las facultades que le confiere el artículo 3 de la Ley para el Ejercicio de Contador Público, publicada en La Gaceta, Diario Oficial No. 94 del treinta de abril del año 1959 y los artículos 3, 5, 6, 19, 22, 25, 28 y 29 del Reglamento de la Profesión de Contador Público y su Ejercicio y Acuerdo Ministerial No. 08-2015 del dieciséis de julio del año dos mil quince, para autorizar el ejercicio de la Profesión de Contador Público, previo cumplimiento de la Ley y pleno goce de sus derechos.

CONSIDERANDO

I

Que el Licenciado **ALDO JOSÉ NARVÁEZ JIMÉNEZ**, identificado con cédula de identidad ciudadana número: **281-221073-0029K**, presentó ante esta División de Asesoría Legal solicitud de renovación de autorización para el ejercicio de la profesión de Contador Público, adjuntando para tales efectos la siguiente documentación: Acuerdo Ministerial No. 342-2015, emitido por el Ministerio de Educación, a los veintinueve días del mes de octubre del año dos mil quince, mediante el cual se autorizó al solicitante el ejercicio de la profesión de Contador Público por un quinquenio que finalizará el veintiocho de octubre del año dos mil veinte. Garantía de Contador Público No. GDC-802028, extendida por el Instituto Nicaragüense de Seguros y Reaseguros INISER, a los catorce días del mes de octubre del año dos mil veinte y Constancia del Colegio de Contadores Públicos de Nicaragua, emitida el treinta de septiembre del año dos mil veinte.

II

Que conforme constancia emitida por el Licenciado **Eddy Madrigal Urbina**, en su calidad de Secretario de la Junta Directiva del Colegio de Contadores Públicos de Nicaragua, demuestra ser afiliado activo de ese colegio, inscrito bajo el número perpetuo 1656 siendo un depositario de Fe que se ajusta a los preceptos legales, solvencia moral, capacidad académica y práctica profesional correspondiente.

POR TANTO

En base a las disposiciones legales establecidas en el presente Acuerdo y cumplir el solicitante los requisitos de Ley;

ACUERDA

PRIMERO: Autorizar al Licenciado **ALDO JOSÉ NARVÁEZ JIMÉNEZ**, para el ejercicio de la Profesión

de Contador Público durante un quinquenio que iniciará el veintinueve de octubre del año dos mil veinte y finalizará el día veintiocho de octubre del año dos mil veinticinco.

SEGUNDO: Envíese la póliza de fidelidad al Colegio de Contadores Públicos de Nicaragua, para su custodia.

TERCERO: El Contador Público autorizado deberá publicar el presente Acuerdo en el Diario Oficial La Gaceta.

CUARTO: Cópiese, notifíquese y archívese.

Dado en la ciudad de Managua, el día veintisiete de octubre del año dos mil veinte. (f) **Ily Pavell Montenegro Arostegui**, Director de Asesoría Legal.

MINISTERIO DE FOMENTO, INDUSTRIA Y COMERCIO

Reg. 2994 – M. 55577084 – Valor C\$ 5,885.00

CERTIFICACIÓN

La infrascrita Secretaría Ejecutiva de la Comisión Nacional de Normalización Técnica y Calidad, CERTIFICA que en el Libro de Actas que lleva dicha Comisión, en los folios que van de la ciento setenta y ocho a la ciento ochenta y tres se encuentra el Acta No. 001-2020 "Primera Sesión Ordinaria de la Comisión Nacional de Normalización Técnica y Calidad (CNNC)", la que en sus partes conducentes, expone: a las nueve de la mañana del día miércoles nueve de septiembre del dos mil veinte, reunidos de manera virtual por medio de la plataforma GoToMeeting, de conformidad a convocatoria realiza de manera previa, se contó con la participación de los miembros titulares y delegados de la Comisión Nacional de Normalización Técnica y Calidad (CNNC) **Noemí Solano Lacayo**, Secretaria Ejecutiva de la CNNC, en representación del Ministro del MIFIC; **Martha Ligia Rosales**, **Karla Vanessa Delgado Martínez**, representantes del Ministerio de Salud (MINSAL); **Hazy García**, **Petrona Gago**, en representación del Ministerio del Ambiente y los Recursos Naturales (MARENA); **Ramón Noguera**, **Santiago Rodríguez**, **Nohemí Pineda**, **Oscar Martínez**, **Erwin Rocha**, **Juan Muñoz**, **Jairo Flores**, **Kalia Bravo**, en representación del Instituto de Protección y Sanidad Agropecuaria (IPSA); **Carlos Aguirre López**, en representación del Instituto Nicaragüense de Acueductos y Alcantarillados (INAA); **José León Argüello**, **Martín García Raúdez**, en representación del Ministerio del Trabajo (MITRAB); **Manuel Duarte**, en representación del Instituto Nicaragüense de Energía (INE); **Celia Margarita Reyes Ochoa**, **Marcela del Carmen Fletes Fletes**, **Eduardo Martín Salguera Landero**, en representación del Instituto Nicaragüense de Telecomunicaciones y Correos (TELCOR); **José María Sánchez**, **Omar Aguilar Maradiaga**, **José Virgilio González Mairana**, **Graca Casco García**, en representación del Ministerio Agropecuario (MAG); **Jimmy Pérez Escoto**, en representación del Ministerio de Transporte e Infraestructura (MTI); **Héctor Antonio Coronado**, **Eddy José Rugama Moreno**, en representación de la Dirección General de Bomberos

(DGB): *Zacarias Mondragón representante del Sector Industrial; Así mismo, participan en esta sesión, Denis Saavedra Vallejos, Silfida Miranda González, Karla Brenes Sirias, del Ministerio de Fomento, Industria y Comercio (MIFIC) La Secretaría Ejecutiva, en representación del Ministro, Presidente de la CNNC, da la bienvenida y procede a la lectura de los puntos de agenda. (...) II) Presentación y aprobación de Normas Técnicas Nicaragüenses (...) A continuación, La Secretaría Ejecutiva presentó para aprobación las siguientes Normas Técnicas Obligatorias Nicaragüenses: (...) 3) NTON 19 013- 20 Medicamentos de Uso Humano. Productos de Origen Biológico y Biosimilares. Requisitos de Registro; (...) Los miembros de ésta Comisión aprueban por unanimidad las Normas Técnicas Obligatorias Nicaragüenses, en el caso de los Reglamentos Técnico Centroamericanos se publicarán una vez COMIECO las apruebe. No habiendo otros asuntos que tratar se levanta la sesión y después de leída la presente acta, se aprueba, ratifica y firman el día nueve de septiembre del dos mil veinte, (f) Noemi Solano Lacayo, Secretaria Ejecutiva de la CNNC, en representación del Ministro del MIFIC, Presidente de la CNNC- A solicitud del Ministerio de Salud (Minsa), en dos hojas de papel común tamaño carta, se extiende esta CERTIFICACIÓN, la cual es conforme con el documento original con el que fue cotejada, para su debida publicación en La Gaceta, Diario Oficial de la República, y la firma, sello y rubrico en la ciudad de Managua a los treinta días del mes de septiembre del año dos mil veinte. (F) NOEMI SOLANO LACAYO, Secretaria Ejecutiva Comisión Nacional de Normalización Técnica y Calidad.*

ICS 11.120.01

NTON 19 013 - 20

**MEDICAMENTOS DE USO HUMANO.
PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES. REQUISITOS DE REGISTRO.**

NORMA OBLIGATORIA NICARAGÜENSE

Contenido

1. OBJETO.....	4
2. CAMPO DE APLICACIÓN.....	4
3. REFERENCIAS NORMATIVAS.....	4
4. DEFINICIONES.....	6
5. DISPOSICIONES GENERALES.....	13
6. REQUISITOS DE REGISTRO Y RENOVACIÓN SANITARIA DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y BIOSIMILARES.....	15
7. REQUISITOS PARA MODIFICACIONES POST- REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS/BIOSIMILARES DE USO HUMANO.....	17
8. CAUSAS DE CANCELACIÓN DEL REGISTRO SANTARIO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS/BIOSIMILARES DE USO HUMANO.....	17
10. SANCIONES.....	18
11. OBSERVANCIA.....	18
12. ENTRADA EN VIGENCIA.....	18
13. ANEXOS.....	18

INFORME

El Comité Técnico a cargo de la revisión de la Norma Técnica Obligatoria Nicaragüense denominada: **NTON 19 013 - 20 Medicamentos De Uso Humano. Productos de Origen Biológico y Biosimilares. Requisitos de Registro**, estuvo integrado por representantes de las siguientes Instituciones y Empresas:

Verónica Margarita López Moreno	-	Ministerio de Salud
Engels Mijail Antón García	-	Ministerio de Salud
Katerine Valeska Varela Martínez	-	Ministerio de Salud
Karen Delgado Rojas	-	MEGALABS
Sofía del Carmen Vargas Gallego	-	Registradora
Marta Isabel Ortiz Peinado	-	FARGLOSA
Ericka Quezada Oviedo	-	GENERIC PHARMA
Lilliam Clennel Gosden Gutiérrez	-	CALDERA SOLANO
José Adán Meléndez Rivera	-	American PHARMA
Adán José Chévez Sánchez	-	COFARCA
Marta Gertrudis Morcira Paredes	-	Lab. CEGUEL
Dalia Maritza Sánchez Corea	-	CALOX
Karla Brenes Sirias	-	MIFIC
Denis Saavedra Vallejos	-	MIFIC

Esta norma fue aprobada por el Comité Técnico de Normalización en la sesión de trabajo del día lunes 27 de abril del año 2020.

1. OBJETO

Establecer los requisitos para el Registro, Renovación y Modificaciones al registro sanitario de Productos Biológicos y Biosimilares de uso Humano, así como la liberación de lotes de Productos Biológicos según evaluación de riesgo.

2. CAMPO DE APLICACIÓN

Aplica a las personas naturales o jurídicas, dedicadas a la fabricación, importación, distribución y comercialización de Productos Biológicos y Biosimilares de uso Humano.

Quedan comprendidos en la presente disposición las especialidades medicinales de origen biológico de uso humano, fabricados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial, tales como:

- Hemoderivados
- Productos obtenidos por la vía del ADN recombinante
- Anticuerpos monoclonales
- Productos biológicos obtenidos a partir de fluidos biológicos o de tejidos de origen animal.
- Otros Productos biológicos.

Nota. Quedan excluidos de la presente disposición las vacunas reguladas por la NTON 19 011-19 Medicamentos de Uso Humano. Vacunas. Requisitos de Registro Sanitario; los productos para terapias avanzadas, las vacunas alérgicas individualizadas y la sangre completa, el plasma y las células sanguíneas de origen humano y sus componentes.

3. REFERENCIAS NORMATIVAS

Los siguientes documentos referenciados, en su versión vigente, son indispensables para la aplicación de esta norma, los cuales aplicaran en su versión vigente.

3.1 Resolución Ministerial 212-2016, MINSA Procedimiento para la verificación de la calidad de medicamentos de uso humano en la etapa de post comercialización.

3.2 Resolución Ministerial 213-2016 MINSA Adenda al Procedimiento para la verificación de la calidad de medicamentos de uso humano en la etapa de post comercialización.

3.3 Resolución No. 188-2006 (COMIECO XL) que aprueba el Reglamento Técnico Centroamericano. Productos Farmacéuticos. Validación de métodos analíticos para la evaluación de la calidad de los medicamentos (NTON 19 003 – 06/RTCA 11.03.39:06).

3.4 Resolución No. 214-2007 (COMIECO XLVII) que aprueba el Reglamento Técnico Centroamericano. Verificación de la Calidad de los Medicamentos para Uso Humano (NTON 19 006 – 06/RTCA 11.03.47:07).

3.5 Resolución No. 148-2005 (COMIECO XXXIII) que aprueba el Reglamento Técnico Centroamericano. Primera actualización Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso humano (NTON 19 002 - 10/ RTCA 11.01.04:10).

3.6 Resolución No. 340-2014 (COMIECO LXVII) que aprueba el Reglamento Técnico Centroamericano. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano. (NTON 19 001 - 05/RTCA 11.01.02:04).

3.7 Guía de Estudios de Estabilidad de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés) Guía Q5C. Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products.

3.8 Guía ICH S6 Biotechnological Products. Preclinical Safety Evaluation of Biotechnological-Derived Pharmaceuticals.

3.9 WHO Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives. WHO Technical Report Series No. 840, Annex 2 (Adopted by ECBS 1992). Series de Reportes Técnico No. 840 1994. Anexo 2.

3.10 Guía de Estudios de Estabilidad de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés) Guía Q5C. Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products.

3.11 Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic Products (SBPs), Annex 2, Technical Report Series No. 977, 2013.

3.12 Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs), Annex 2, Technical Report Series No. 1004, 2016.

3.13 Guía ICH S6 Biotechnological Products. Preclinical Safety Evaluation of Biotechnological-Derived Pharmaceuticals.

3.14 Guía ICH M3 (R2) Guidance on non clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals.

3.15 Buenas Prácticas Clínicas OMS Documento de las Américas.

3.16 Guías de Calidad de la ICH (Q1, Q2, Q3, Q4, Q5 Y Q6) y la Guía M10 ICH: Bioanalytical Method Validation.

3.17 "Manual para el Procedimiento de Registro de Productos Biológicos y Biosimilares de Uso Humano".

3.18 Directrices de la OMS para una Buena Práctica Clínica (BPC)

4. DEFINICIONES

Para los propósitos de esta Norma, aplican las siguientes definiciones y términos.

4.1. **Acondicionamiento.** Todas las operaciones, incluidas el llenado y el etiquetado, necesario para convertir un producto a granel en un producto terminado.

4.2. **Autoridad Reguladora Nacional.** Autoridad responsable de la regulación sanitaria en cada país o región. Para efectos de esta norma, corresponde a la Dirección de Farmacia adscrita a la Dirección General de Regulación Sanitaria dependencia del Ministerio de Salud (MINSA), en el ámbito de sus competencias.

4.3. **Autoridad Reguladora de Referencia Regional.** Es la Autoridad Reguladora Nacional competente y eficiente en el desempeño de las funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS /OMS, para garantizar la calidad, inocuidad y eficacia de los Medicamentos y Productos Biológicos.

4.4. **Autoridad Reguladora Estricta.** Son aquellas definidas en el proceso de Precalificación de Productos Farmacéuticos de la OMS.

[FUENTE: NTON 19 08 11/ RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Requisitos de registro sanitario MOD]

4.5. **Banco de Células Maestro (BCM).** Suspensión homogénea de células preparada a partir del clon seleccionado o sustrato celular, dispensada en partes alicuotas en recipientes individuales y almacenados bajo condiciones definidas.

4.6. **Banco de Células de Trabajo (BCT).** Suspensión homogénea de células derivada del Banco de Células Maestro, dispensada en partes alicuotas en recipientes individuales y almacenados bajo condiciones definidas.

4.7. **Bioterapéutico.** Es un producto biológico con indicación de tratamiento de enfermedades humanas.

4.8. **Bioterapéuticos derivados de ADNr (Biotecnológicos).** Bioterapéuticos preparados por tecnología de ADN recombinante, es decir, todos los productos de proteínas biológicamente activos que se usan en el tratamiento de enfermedades humanas y que se preparan por tecnología de ADNr.

[FUENTE: Technical Reports Series N° 987, 2014]

4.9. **Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).** Conjunto de procedimientos y normas destinadas a garantizar que los medicamentos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los medicamentos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.

[FUENTE: NTON 19 011- 19]

4.10. Buena Práctica Clínica (BPC). Un estándar internacional de calidad ética y científica para diseñar, realizar, registrar y notificar ensayos que involucren la participación de sujetos humanos. El cumplimiento de esta norma garantiza al público que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de prueba están protegidos, de conformidad con los principios que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y que los datos de los ensayos clínicos son creíbles.

[FUENTE: Technical Reports Series N° 987, 2014]

4.11. Cadena de Frío. Series de elementos y actos necesarios para garantizar la estabilidad y calidad del Producto Biológico desde su fabricación hasta la administración de estos a la población en el rango de temperatura establecido de acuerdo a su composición.

[FUENTE: NTON 19 011- 19]

4.12. Célula huésped. Célula genéticamente manipulada para obtener la cepa de producción.

4.13. Cepa de producción. Para productos biológicos recombinantes es la célula transformada con el gen de expresión a partir de la cual se construye el BCM. En el caso de productos no recombinantes, es la célula seleccionada para preparar el BCM, obtenida de la línea celular progenitora; mientras que para productos derivados de hibridomas, es la línea celular del hibridoma resultante de la fusión de la línea celular progenitora del mieloma con otras células (células inmunes, células esplénicas).

4.14. Certificado de Libre Venta. Documento expedido por la Autoridad Reguladora del país o Región de origen o procedencia, en donde se certifica que el medicamento o Producto Biológico que se refiere el Certificado tiene su registro vigente y está autorizado para la venta en ese país; en el caso de fabricación por tercero o filiales y que el producto no se comercialice en el país de origen, podrá ser expedido por la Autoridad Reguladora del país del titular.

4.15. Certificado de Producto Farmacéutico. Certificación propuesta por la OMS y emitida por la Autoridad Reguladora del país o región de origen o procedencia como parte del sistema de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional, en el caso de fabricación por tercero o filiales y que el producto no se comercialice en el país de origen, podrá ser expedido por la Autoridad Reguladora del país del titular.

4.16. Contrato de Fabricación. Documento Legal celebrado entre el titular del producto y el Fabricante en el cual se establecen las condiciones, compromisos y demás circunstancias para la fabricación de uno o más productos.

4.17. Denominación Común Internacional (DCI). Nombre común recomendado por la OMS para los ingredientes activos de los medicamentos

4.18. Documento Oficial. Es aquel emitido por la Autoridad competente del estado.

[FUENTE: NTON 19 08 11 / RTCA 11.03.59:11 MOD].

4.19. Ejercicio de Comparabilidad. Comparación en igualdad de condiciones entre un producto Bioterapéutico y un producto Bioterapéutico innovador previamente autorizado, con el objetivo de establecer su similaridad en cuanto a calidad, seguridad y eficacia. Los productos deben compararse en el mismo estudio y utilizando los mismos procedimientos.

[FUENTE: Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS)-Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica].

4.20. Ensayo Clínico. Cualquier investigación que se realice en seres humanos con intención de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o cualquier otro efecto farmacodinámico de producto(s) en Investigación y/o identificar cualquier reacción adversa a producto(s) de investigación y/o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de producto(s) en investigación, con el objeto de comprobar su seguridad y/o eficacia.

[FUENTE: Buenas Prácticas Clínicas de la OMS]

4.21. Ensayos de estrés (en ingrediente farmacéutico activo). Estudios realizados para dilucidar la estabilidad intrínseca del ingrediente farmacéutico activo. Son parte de la estrategia de desarrollo y se llevan a cabo en condiciones más severas que las de los ensayos acelerados.

4.22. Ensayos de estrés (en producto terminado). Estudios realizados para evaluar el efecto de condiciones severas sobre el producto terminado. Incluyen estudios de foto estabilidad y ensayos específicos para ciertos tipos de formas farmacéuticas, (ej. soluciones acuosas refrigeradas).

4.23. Estudio de Estabilidad acelerado. Estudios diseñados para aumentar la tasa de degradación química o cambio físico de un principio activo o producto farmacéutico mediante el uso de Condiciones de almacenamiento exageradas como parte de los datos de Estudios formales de estabilidad, además de la estabilidad a largo plazo. Estos estudios, se pueden utilizar para evaluar los efectos químicos a largo plazo en procesos y condiciones no acelerados y para evaluar el efecto de excursiones a corto plazo fuera de las condiciones de almacenamiento de la etiqueta como las que pueden ocurrir durante el envío. Los resultados de Estudios acelerados no siempre predicen cambios físicos.

[FUENTE: NTON 19 002 - 10/ RTCA 11.01.04:10].

4.24. Estudio de Estabilidad a largo plazo. Estudios de estabilidad bajo las condiciones de almacenamiento recomendadas para el período de vida útil propuesta (o

aprobada) para el etiquetado.

[FUENTE: NTON 19 002 - 10/ RTCA 11.01.04:10].

4.25. Etiquetado o Rotulado. Es toda inscripción o leyenda que identifica al medicamento, que se imprima, adhiera o grave en el envase o empaque primario y/o envase secundario.

4.26. Envase o Empaque Primario. Recipiente dentro del cual se coloca el Producto Biológico en la forma farmacéutica terminada.

[FUENTE: NTON 19 001 - 05/ RTCA MOD]

4.27. Envase o Empaque Secundario. Recipiente dentro del cual se coloca el envase primario que contiene el Producto Biológico en su forma farmacéutica terminada para su distribución y comercialización.

[FUENTE: NTON 19 001 - 05/ RTCA 11.01.02:04 MOD]

4.28. Excipiente. Sustancia o mezcla de sustancias que, en las cantidades presentes en una forma farmacéutica, no tiene actividad farmacológica y cuya función es asegurarla estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración del (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) del producto.

4.29. Fabricación por Terceros. Fabricación Nacional o extranjera realizada dentro de los límites de una contratación previa entre el titular del producto y el fabricante, siendo el titular el responsable de este.

4.30. Farmacovigilancia. Ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.

Identificación y valoración de los efectos del uso, agudo y crónico de los tratamientos farmacológicos en el conjunto de la población o en sub grupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos. Se ha sugerido que, en sentido estricto se debe distinguir monitorización de Farmacovigilancia.

Conjunto de métodos que tiene por objeto la identificación, la evaluación cuantitativa del riesgo y la valoración cualitativa clínica de los efectos del uso agudo o crónico de los medicamentos en el conjunto de la población o en sub grupos específicos de ella.

[FUENTE: Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas].

4.31. Forma farmacéutica. Forma o estado físico en la cual se presenta un producto para facilitar su fraccionamiento, dosificación, administración o empleo es la forma física que se le da a un producto, para facilitar la administración del producto al paciente.

[FUENTE: NTON 19 001 - 05/ RTCA 11.01.02:04 MOD]

4.32. Hemoderivados. Medicamentos producidos a escala industrial con mezclas de plasma humano, mediante métodos de procesamiento que incluyen el fraccionamiento y purificación de las diferentes fracciones proteicas que componen esta porción líquida de la sangre.

[FUENTE: Organización Mundial de la Salud]

4.33. Impureza. Cualquier componente presente en el ingrediente farmacéutico activo o producto terminado, que no es el compuesto de interés, ni excipiente. Se clasifican en relacionadas con el proceso y relacionadas con el producto.

4.34. Impurezas Relacionadas con el proceso. Aquellas que se derivan del proceso de producción específicamente del material de partida, del medio de siembra, del procesamiento primario y la purificación.

4.35. Impurezas relacionadas con el producto. Variantes moleculares del compuesto de interés cuyas propiedades difieren con respecto a actividad, eficacia y seguridad.

4.36. Inmunogenicidad. La capacidad de una sustancia para desencadenar una respuesta o reacción inmune (por ejemplo, desarrollo de anticuerpos específicos, respuesta de células T o reacción alérgica o anafiláctica).

[FUENTE: Technical Reports Series N° 987, 2014]

4.37. Laboratorio Fabricante. Compañía que lleva a cabo operaciones tales como producción, envasado, análisis, re-ensado, etiquetado, y/o re-etiquetado de Productos Farmacéuticos o Productos Biológicos.

[FUENTE: NTON 19 08 11/ RTCA 11.03.59:11 MOD]

4.38. Línea celular progenitora. Células que serán manipuladas para generar la cepa de producción. En el caso de sistemas de expresión a partir de microorganismos, coincide con la célula hospedera. Para hibridomas, son las células a ser fusionadas.

4.39. Lote. Cantidad definida de materia prima, material de envase o producto terminado elaborado en un solo proceso o una serie de procesos, de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la fabricación, caracterizada por la homogeneidad que se busca en el producto. A veces es preciso dividir un lote en una serie de sub-lotes que más tarde se unen de nuevo para formar un lote final homogéneo.

4.40. Material de Partida Biológico. Toda sustancia de origen biológico, tales como microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, células o fluidos de origen humano o animal y los sustratos celulares recombinantes o no.

[FUENTE: NTON 19 011- 19]

4.41. MINSA. Ministerio de Salud.

4.42. Modificaciones Post-registro. Modificaciones del registro sanitario de un Producto Biológico y Biosimilar Posterior al otorgamiento de su registro.

4.43. Nombre comercial o marca comercial. Nombre que distingue un determinado producto, de propiedad o de uso exclusivo de un laboratorio de producción y protegido por la ley, por un periodo determinado de tiempo.

4.44. País de origen. País donde se fabrica el producto biológico o biosimilar. En el caso que en la fabricación intervenga más de un laboratorio fabricante, el país de origen es aquel en que se realiza la fabricación de al menos el producto a granel.

4.45. País del titular (propietario). País donde está domiciliado el titular del producto.

[FUENTE: NTON 19 08 11 / RTCA 11.03.59:11 MOD]

4.46. Periodo de validez o vida útil. Periodo de tiempo durante el cual un producto, si se almacena correctamente, cumple con las especificaciones establecidas y que se determina mediante el correspondiente estudio de estabilidad. El periodo de validez es usado para establecer la fecha de vencimiento de cada lote.

[FUENTE: NTON 19 002 - 10/ RTCA 11.01.04:10].

4.47. Periodo de validez comprobado. Lapso de tiempo determinado mediante estudios de estabilidad en condiciones controladas de almacenamiento, realizados con el producto envasado en su sistema envase-cierre para comercialización.

[FUENTE: NTON 19 002 - 10/ RTCA 11.01.04:10].

4.48. Periodo de validez tentativo. Periodo de validez tentativo: periodo establecido con carácter provisional no mayor de dos (2) años, estimado por proyección de datos provenientes de estudios acelerados de estabilidad, efectuados con el producto envasado en el sistema envase-cierre utilizado para su comercialización. Este periodo de validez está sujeto a comprobación mediante estudios de estabilidad en condiciones controladas de almacenamiento. El periodo de validez tentativo es aplicable para productos farmacéuticos de nuevo desarrollo, para aquellos todavía no comercializados y los ya comercializados en el país para los cuales no existía el respaldo de estudios de estabilidad en condiciones controladas de almacenamiento.

[FUENTE: NTON 19 002 - 10/ RTCA 11.01.04:10].

4.49. Principio Activo. Dícese de una sustancia o mezcla de sustancias afines dotadas de un efecto farmacológico específico o que, sin poseer actividad, al ser administrados al organismo la adquieren, como es el caso de los pro fármacos. El término fármaco se utiliza como sinónimo.

Sinónimo: ingrediente activo. Véase entidad terapéutica y entidad terapéutica nueva.

[FUENTE: Ley N° 292, Ley de Medicamentos y Farmacias].

4.50. Producto biológico. Medicamentos obtenidos a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos vivos, cuyos procedimientos de fabricación pueden incluir uno o más de los siguientes elementos: crecimiento de cepas de microorganismos en distintos tipos de sustratos, empleo de células eucariotas, extracción de sustancias de tejidos biológicos, incluidos los humanos, animales y vegetales, productos obtenidos por ADN recombinante o hibridomas, y la propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otras.

[FUENTE: Organización Mundial de la Salud OMS.].

4.51. Producto biosimilar. Producto bioterapéutico que es "similar" en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto bioterapéutico de referencia. Un biosimilar es un medicamento biológico muy similar a otro medicamento biológico ya aprobado (el "medicamento de referencia"). Los biosimilares están aprobados de acuerdo con los mismos estándares de calidad farmacéutica, seguridad y eficacia que se aplican a todos los medicamentos biológicos.

[FUENTE: Agencia Europea de Medicamentos].

4.52. Producto bioterapéutico de referencia (PBR). Un producto Bioterapéutico de referencia es el producto que se usa como el comparador para estudios de comparabilidad cabeza a cabeza con el producto bioterapéutico similar para mostrar similitud en términos de calidad, seguridad y eficacia. Solo un producto innovador registrado con la base de un expediente de registro completo puede servir como un PBR.

[FUENTE: Report Series No. 977, 2009]

4.53. Producto a granel. Producto que ha pasado por todas las fases de producción excepto el empaque primario.

4.54. Producto intermedio. Material parcialmente procesado que debe transitar por pasos posteriores del proceso de producción, para convertirse en el producto final de la etapa.

4.55. Producto terminado. El que está en su envase definitivo, rotulado y listo para ser distribuido y comercializado.

[FUENTE: NTON 19 005 06/ RTCA 11.03.42:07 MOD]

4.56. Profesional Responsable. Profesional Farmacéutico o Químico Farmacéutico responsable del registro sanitario ante la Autoridad Reguladora, autorizado por el titular del Producto Biológico/Biosimilar o su representante legal a través de un poder otorgado de acuerdo a la Legislación Nacional.

4.57. Prospecto. Información Técnico científica que se adjunta al producto terminado, el cual debe contener los datos necesarios para el uso seguro y eficaz del Producto Biológico/Biosimilar que lo contiene.

4.58. Modalidad de venta. Son las diferentes variantes por medio de las cuales pueden ser comercializados los productos farmacéuticos. Siendo éstas las siguientes:

- a) Medicamento de venta bajo prescripción médica o medicamento de venta con receta médica;
- b) medicamento de venta con receta médica retenida o especial cuando aplique;
- c) medicamento de venta libre.

4.59. Registro Sanitario. Autorización oficial emitida por la Dirección de Farmacia mediante la cual se aprueba la comercialización de los medicamentos, tanto de fabricación nacional como de importación, una vez evaluada como satisfactoria su calidad, seguridad y eficacia, así como las características de su fabricante.

4.60. Representante Legal. Persona natural o jurídica que reside en el país donde se tramita el Registro, a través de un poder otorgado de acuerdo a la legislación nacional para que responda ante la Autoridad Reguladora.

[FUENTE: NTON 19 08 11 / RTCA 11.03.59:11 MOD]

4.61. Resumen de las Características del Producto (Monografía del Producto). Descripción científico-técnica del perfil de seguridad y eficacia de un medicamento o producto biológico.

[FUENTE: Agencia Europea de Medicamentos]

4.62. Sistema Envase – cierre. Conjunto de materiales de empaque que contienen y protegen la forma farmacéutica, incluye tanto el empaque primario como el secundario, si este último tiene la función de proporcionar protección adicional al producto.

[FUENTE: NTON 19 002 – 10/ RTCA 11.01.04:10].

4.63. Propietario del Registro Sanitario (Titular). Persona natural o jurídica a nombre de quien se otorga el Registro Sanitario de un producto biológico/biosimilar de uso humano.

[FUENTE: NTON 19 08 11/ RTCA 11.03.59:11 MOD]

4.64. Vector. Fragmento de ADN que puede dirigir su propia replicación dentro de una célula huésped y al que pueden agregarse otras moléculas de ADN para acrecentarlo. Puede integrarse al genoma de la célula huésped y mantenerse en esta forma durante el crecimiento y multiplicación.

5. DISPOSICIONES GENERALES

5.1. La Autoridad Reguladora Nacional (ARN), es responsable de regular, controlar y otorgar el registro,

renovación del registro sanitario, las modificaciones realizadas posteriores al registro y liberación de lote de productos biológico y biosimilares de uso humano, que se comercializan en el territorio nacional.

5.2. La ARN, evaluará la documentación presentada para la emisión del certificado de registro, renovación del registro sanitario, modificaciones posteriores y liberación de lote de los productos biológico y biosimilares de uso humano de acuerdo a lo establecido en los anexos a, b, c, d, e y f de la presente norma.

5.3. La ARN es responsable de realizar los ensayos de control analítico necesarios a cada lote de producto biológico y biosimilar de uso humano, requeridos para la emisión de la respectiva autorización de comercialización de acuerdo a las Resoluciones Ministeriales 212-2016 y 213-2016; así como para la emisión del Certificado de liberación de lotes de Productos Biológicos según evaluación de riesgo.

5.4. La ARN verificará el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura o las prácticas adecuadas de fabricación, así como del control y seguimiento de la calidad de los productos biológicos y biosimilares de uso humano, que se fabriquen, importen, distribuyan y comercializan en el territorio nacional, de acuerdo a lo establecido en la Ley N° 292, Ley de Medicamentos y Farmacias y su Reglamento, sus reformas y en los Reglamentos Técnicos Centroamericanos complementarios, en su versión vigente.

5.5. El Representante Legal del laboratorio fabricante nacional o propietario del producto biológico y biosimilar, asume la responsabilidad del producto con relación a todos los aspectos legales, técnicos y científicos documentados en la solicitud de registro, renovación del registro sanitario, modificaciones posteriores y liberación de lotes de productos biológicos según evaluación de riesgo y biosimilares de uso humano.

5.6. Los productos biológico y biosimilares de uso humano que se registraron como "medicamentos farmacéuticos" según los requisitos dispuestos antes de la entrada en vigencia de la presente NTON y al momento de solicitar su renovación podrán gestionarse al menos 3 meses o un día antes de su fecha de vencimiento de conformidad a lo dispuesto en la presente norma y en la Resolución Administrativa que abarca el "Manual para el Procedimiento de Registro de Productos Biológico y Biosimilares de Uso Humano".

5.7. Todos los Ensayos Clínicos deben cumplir con los estándares internacionales de buenas prácticas clínicas. En caso de renovación, se deben adjuntar los estudios clínicos de fase IV. La ARN establecerá las normativas aplicables a ensayos clínicos.

5.8. La comercialización de los lotes de productos hemoderivados quedará condicionada a la aprobación de la liberación de lotes que haga la ARN.

5.9. La ARN podrá ampliar la liberación de lotes a otro tipo de productos biológicos de acuerdo con la evaluación de riesgo.

5.10. Para la importación, distribución, comercialización, prescripción y promoción, todo Producto Biológico de Uso Humano y Biosimilar requiere previamente su registro sanitario ante la Autoridad Reguladora.

5.11. El registro sanitario de los Productos Biológicos y Biosimilares de Uso Humano tendrá una vigencia de 5 años, reservándose la Autoridad Reguladora el derecho de suspender o cancelar el mismo cuando haya razones sanitarias de carácter científico-técnicos o legales debidamente justificadas.

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

5.13. Todo documento oficial o legal debe presentarse en original o copia legalizada de conformidad a la legislación de cada Estado parte. El documento se deberá presentar en idioma español/castellano o acompañado de su respectiva traducción oficial.

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

5.15. Todo documento oficial o legal emitido en el extranjero debe legalizarse cumpliendo con la normativa nacional específica.

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

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

6. REQUISITOS DE REGISTRO Y RENOVACIÓN SANITARIA DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y BIOSIMILARES.

1. REGISTRO

La presente Norma Técnica señala los requisitos generales de calidad, seguridad y eficacia que deben cumplir los Productos Biológicos y Biosimilares debiéndose presentar, de acuerdo al siguiente orden:

1. Módulo I Información Administrativa Legal (Anexo A):

En este módulo deberá de presentar toda la información y documentación administrativa -Legal que respalden la solicitud de Registro de producto Biológico y Biosimilar, la cual debe de corresponder con la información suministrada en los siguientes módulos.

2. Módulo II Resúmenes (Anexo B):

Para la información de los resúmenes se debe presentar: El resumen de los datos de calidad (químicos, farmacéuticos y biológicos) y los datos pre-clínicos y clínicos presentados en los módulos III, IV y V del expediente de solicitud del registro del Producto Biológicos y Biosimilar.

Los expertos que realicen estos resúmenes deberán abordar de forma objetiva los puntos decisivos de la calidad del Producto Biológico y Biosimilar, los estudios pre-clínicos y clínicos realizados, notificar todos los datos pertinentes para la evaluación y hacer referencia a las tablas correspondientes incluidas en los módulos III, IV y V.

3. Módulo III Información de Calidad (química, farmacéutica y biológica)

Corresponde a los principios básicos y requerimientos del o los principios activos y producto terminado. Incluye los datos químicos, farmacéuticos y biológicos del desarrollo, proceso de fabricación, certificados analíticos caracterización y propiedades, control de calidad, especificaciones y estabilidad de cada uno de los principios activos y producto terminado, como se indica en el presente módulo.

4. Módulo IV Informes de Ensayos Pre-clínicos (Anexo D):

Deben remitir ensayos preclínicos (no clínicos) realizados con lotes representativos del producto propuesto para los estudios clínicos iniciales. De acuerdo con la guía ICH S6 Biotechnological Products. Preclinical Safety Evaluation of Biotechnological-Derived Pharmaceuticals y demás guías que apliquen para estos tipos de productos.

5. Módulo V Informes de Ensayos Clínicos (Anexo E):

Todos los Estudios Clínicos remitidos deben haber sido realizados según los principios descritos en las Directrices de la OMS para una Buena Práctica Clínica (BPC) para los ensayos con productos farmacéuticos vigentes y demás guías que apliquen para estos tipos de productos.

Los principales Estudios Clínicos deben utilizar la formulación definitiva del medicamento en evaluación. De lo contrario, se requerirán datos probatorios adicionales de comparabilidad.

2. RENOVACIONES DE REGISTRO.

Para el caso de las renovaciones de registro sanitario, no será requerida la información descrita en los anexos D y

E de la presente norma (módulos 4 Informes de Ensayos Preclínicos y módulo 5 Informe de Ensayos Clínicos), a los laboratorios titulares que mantienen actualizada la información, conforme Plan de Manejo de Riesgo (incluyendo plan de Farmacovigilancia) aprobado.

7. REQUISITOS PARA MODIFICACIONES POST-REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS/BIOSIMILARES DE USO HUMANO.

7.1. La ARN, establecerá los lineamientos para las modificaciones del registro de productos biológicos y biosimilares que requieran o no aprobación previa. (Ver anexo VI).

7.2. La ARN se reserva el derecho de solicitar cualquier documentación adicional que ésta considere necesario para la evaluación del cambio presentado.

7.3. Las modificaciones que se realicen posterior al registro sanitario de productos biológicos y biosimilares deben cumplir con los requisitos presentados en el Anexo F.

Nota. Los cambios tipos C corresponden únicamente a modificaciones propias del Principio Activo (Ver anexo F).

7.4. Otras modificaciones al registro sanitario

En caso de modificaciones post registro que no estén contempladas en los numerales anteriores, el solicitante deberá presentar la documentación técnica y/o legal que respalde dicho cambio junto a la solicitud correspondiente. La ARN realizará un análisis caso a caso.

8. CAUSAS DE CANCELACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS/BIOSIMILARES DE USO HUMANO.

La Dirección de Farmacia cancelará el registro sanitario de productos biológicos/biosimilares de uso humano y detendrá el proceso de comercialización de los mismos en todo el territorio nacional, en los siguientes casos:

1. Cuando el propietario del registro sanitario no procede con la solicitud de renovación del registro sanitario de producto biológico/biosimilar según lo establecido en el numeral 6 de esta norma. Cuando el producto biológico/biosimilar ha sido modificado con relación a lo declarado en el expediente de registro sanitario sin haberse notificado a la Autoridad Reguladora.

2. Cuando se demuestre mediante estudio de post-comercialización u otros que el producto biológico no cumple con los requisitos establecidos en cuanto a su calidad, seguridad y/o efectividad.

3. Ante alertas nacionales e internacionales sobre el riesgo del producto biológico/biosimilar.

4. Cuando el propietario del registro sanitario del producto biológico/biosimilar lo solicite.

9. CAUSAS DE CANCELACIÓN DEL CERTIFICADO DE LIBERACIÓN DE LOTE DE HEMODERIVADOS

1. La Dirección de Farmacia cancelará el certificado de liberación de lote de hemoderivados y detener el proceso de comercialización en todo el territorio nacional, en los siguientes casos:

1.1. Cuando se presentan inconvenientes, tales como reportes confirmados de reacciones adversas;

1.2 Medidas sanitarias tomadas como resultado de actividades de inspección, vigilancia y control;

1.3 Alerta sanitaria a nivel mundial que den lugar al retiro de un lote del mercado;

1.4 El laboratorio fabricante nacional o distribuidor e importador informa que ya no van a fabricar, importar el lote previamente liberado.

1.5 La Dirección de Farmacia anulará el certificado de liberación de lote emitido, mediante comunicación escrita dirigida al interesado, expresando que dicho certificado ha sido anulado y no puede comercializarlo o continuar comercializándolo.

10. SANCIONES

De acuerdo a lo establecido en la ley No. 292 "Ley de medicamentos y farmacia" publicada en La Gaceta, Diario Oficial, No. 103 del 4 de junio del año mil novecientos noventa y ocho; decretos No. 6-99, "Reglamento de la ley 292 Ley de medicamentos y farmacia", publicado en La Gaceta, Diario Oficial, números 24 y 25 del cuatro y cinco de febrero del año mil novecientos noventa y nueve; decreto No. 50-2000 reforma del decreto No. 6-99, publicado en La Gaceta, Diario Oficial, número 107 del siete de junio del año dos mil; decreto No. 23-2002 reforma del decreto No. 6-99, publicado en La Gaceta, Diario Oficial, No. 46 del siete de marzo del año dos mil dos.

11. OBSERVANCIA

La observancia de esta Norma Técnica Obligatoria Nicaragüense estará a cargo del Ministerio de Salud, MINSA.

12. ENTRADA EN VIGENCIA

La presente Norma Técnica Obligatoria Nicaragüense entrará en vigencia a partir de su publicación en La Gaceta, Diario Oficial

13. ANEXOS

ANEXO A
MODULO I Información Administrativa Legal
(NORMATIVO)

A. Índice. La solicitud de Registro para Productos biológicos y biosimilares deberá presentar un índice de la información contenida en cada numeral.

B. Formato de solicitud.

1. Nombre Comercial del producto biológico o biosimilar: corresponde al nombre con que se comercializará el producto.

2. Denominación común internacional del producto biológico o biosimilar: según denominación aceptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

3. Concentración: se debe declarar la concentración de cada uno del (los) principio(s) activo(s), contenidos por dosis.

4. Forma Farmacéutica: indicar la forma farmacéutica del producto biológico

5. Datos del Profesional Responsable del Trámite de Registro, renovación, liberación de lotes (cuando aplique) y modificaciones post registro del producto biológico o biosimilar: Debe declarar su nombre completo, dirección, teléfono, fax, e-mail, número del código sanitario extendido por la Dirección Nacional de Registro de Profesionales y Técnicos de la Salud, adscrita a la Dirección General de Regulación Sanitaria del Ministerio de Salud.

6. Datos del Importador (es), distribuidor (es): se debe declarar la razón social, dirección, teléfono, fax, e-mail.

7. Datos del Representante Legal en el país: Se debe declarar el nombre completo, teléfono, fax, e-mail, dirección.

8. Propietario o titular del producto biológico o biosimilar a nivel internacional: se debe declarar el nombre completo del propietario o titular del producto biológico o biosimilar, datos de la institución (dirección, teléfono, fax y E-mail).

9. Fabricante(s): indicar el (los) Nombre(s), datos de la institución (dirección, teléfono, fax, E-mail del (los) laboratorio(s) involucrados en las diferentes etapas de producción (principio activo, granel, producto terminado, otros).

Para productos liofilizados debe declararse el nombre, dirección, teléfono, fax, E-mail del productor del diluyente.

10. Presentación comercial del producto biológico o biosimilar: indicar si la presentación a comercializar es unidosis o multidosis y si será distribuida en empaque unitario o de varias unidades en el mismo empaque y si contiene algún accesorio adicional, ejemplo dispositivo de transferencia.

11. Vía de administración: declarar la vía de administración indicada para el producto biológico o biosimilar.

12. Condiciones de almacenamiento o conservación: señalar la temperatura de conservación adecuada para el producto biológico o biosimilar, así como cualquier otro aspecto que se considere necesario, como, por ejemplo: protéjase de la luz, no congelar.

13. Fórmula cuali-cuantitativa por unidad de dosis: debe declarar cada uno de los principios activos del producto biológico o biosimilar incluyendo excipientes. En caso de productos liofilizados, deberá incluirse además la composición del diluyente.

C. DOCUMENTOS LEGALES DEL PRODUCTO BIOLÓGICO O BIOSIMILAR.

1. Poder del representante legal del producto: copia del acuse de recibo del poder, emitido por la Dirección de Farmacia, donde se autorice representar al fabricante del producto biológico o biosimilar en el país.

2. Poder del profesional responsable del trámite de registro, renovación, modificaciones post-registro y liberación de lotes (cuando aplique): copia del acuse de recibo del poder correspondiente emitido por la Dirección de Farmacia, donde está facultado para efectuar las actividades regulatorias respectivas, entre ellas el registro sanitario del producto biológico y biosimilar, así como la liberación de lote (cuando aplique).

3. Poder para importar, distribuir y comercializar: copia de acuse de recibo del poder emitido por la Dirección de Farmacia, donde el fabricante autoriza a las distribuidoras e importadoras a comercializar el producto biológico o biosimilar en el país.

4. Certificado de buenas prácticas de manufactura (BPM): información que avale el cumplimiento de las BPM de todos los laboratorios que participen en el proceso de producción del producto biológico o biosimilar. Por ejemplo, fabricantes de principio(s) activo(s), fabricantes del diluyente, laboratorio acondicionador del producto terminado, encargado del etiquetado y envasado, o que participen en cualquier otra etapa del proceso. Es importante que este certificado indique para que procedimiento está autorizado el establecimiento.

5. Certificado de producto farmacéutico (CPF) o certificado de libre venta (CLV) según modelo OMS. Procede en el caso de productos biológico o biosimilar importados por ser el certificado que emite la Autoridad Regulatoria que otorga el Registro Sanitario. Este Certificado incluye información correspondiente al cumplimiento de las BPM del laboratorio fabricante.

Algunos países aún emiten el Certificado de Libre Venta (CLV) en cuyo caso deberá enviar además el Certificado de BPM.

6. Contrato de fabricación por terceros (si aplica): documento legal celebrado entre el propietario del

producto biológico o biosimilar y el fabricante en el cual se establecen las condiciones compromisos y demás circunstancias para la fabricación de uno o más productos.

7. Certificado de patentes de invención (si aplica): según ley No.354 ley de patentes de invención, modelo de utilidad y diseños industriales, su reglamento y reformas; y resoluciones ministeriales Nos. 115-2006 y 119-2006 del 22 y 28 de marzo del 2006 respectivamente.

8. Certificado de Datos de Prueba según la Legislación del país si aplica). Según el art. 55 el decreto No. 88-2001, reglamento de la ley No. 354, ley de patentes de invención, modelo de utilidad y diseños industriales, reformados por el art. 1 del decreto No. 16-2006, protección de secretos empresariales o información no divulgada y datos de prueba, publicado en la gaceta, diario oficial No. 57 del 21 de marzo del 2006; y resoluciones ministeriales Nos. 115-2006 y 119-2006 del 22 y 28 de marzo del 2006 respectivamente.

D. El Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto está determinado de acuerdo a lo siguiente:

1. Resumen de las características del producto biológico/biosimilar (monografía), debe contener lo siguiente:

- Nombre comercial.
- Nombre del (los) ingrediente/s farmacéutico activo/s
- Forma/s Farmacéutica/s
- Vía/s de administración
- Clasificación farmacológica
- Código/s ATC
- Potencia, concentración o dosis por unidad posológica
- Fórmula completa por unidad de dosis, unidad de forma farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes.
- Origen del/los ingredientes farmacéuticos activos (origen y sustrato de producción)
- Descripción breve, precisa y concisa de fuente de obtención del/de los ingredientes farmacéuticos activos
- Presentación(es) que incluya(n) el envase primario y secundario.
- Periodo de vida útil y condiciones de conservación propuesta para el producto biológico o biosimilar sin reconstituir y reconstituido (cuando corresponda) por ejemplo: rango de temperatura, influencia de la humedad y sensibilidad a la luz.
- Modalidad de venta.
- Restricciones de uso.
- Acción terapéutica.
- Propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas.
- Indicaciones.
- Contraindicaciones.
- Advertencias y Precauciones.
- Uso en embarazo y lactancia.
- Interacciones e incompatibilidades.
- Efectos adversos.
- Intoxicación (síntomas, tratamiento de urgencia y antidotos).

- Modo de preparación.
- Posología.
- Conservación del producto/ Condiciones de almacenamiento.
- Nombre del fabricante del producto terminado/ país.
- Nombre del acondicionador(es)/ país.
- Número de versión/ Fecha de revisión.

NOTA. En caso de Biosimilares, deberá incluir una frase para indicar que el producto es Biosimilar.

Etiquetado, Prospecto y la Información para profesionales de salud: Deberá incluirse el texto propuesto para el acondicionamiento del envase primario, envase secundario o embalaje exterior, así como el prospecto:

1. Etiqueta del envase primario: Remitir proyecto de etiqueta para el envase primario del producto biológico y biosimilar, el cual debe tener como mínimo la siguiente información:

- Nombre comercial.
- Forma farmacéutica.
- Contenido/ volumen.
- Volumen/ Dosis.
- Vía de administración.
- Temperatura de almacenamiento (si el tamaño del envase lo permite).
- Número de lote.
- Fecha de vencimiento.
- Nombre del titular o logotipo/país.

3. Etiqueta del envase secundario: debe tener como mínimo la siguiente información:

- Nombre Comercial.
- Denominación Común Internacional (DCI).
- Forma farmacéutica.
- Concentración, potencia.
- Contenido/ volumen.
- Volumen/ Dosis.
- Número de dosis por vial (para presentación multidosis).
- Composición.
- Declaración de excipientes.
- Conservación del producto.
- Vía de administración.
- Origen y sustrato de producción.
- Instrucciones de preparación (cuando no contenga prospecto).
- Modo de empleo (cuando no contenga prospecto).
- Advertencias (cuando no contenga prospecto).
- Leyenda de uso pediátrico exclusivo (si aplica).
- Número de lote.
- Fecha de vencimiento.
- Nombre del Fabricante del producto terminado y dirección/País.
- Nombre del Acondicionador y dirección/País.
- Nombre del Titular y dirección/ País.
- Número de registro.

4. Prospecto. Incluir el texto propuesto para el prospecto, el cual debe contener como mínimo la información indicada a continuación.

- Nombre comercial.
- Denominación Común Internacional (DCI).
- Forma farmacéutica.
- Concentración, potencia.
- Contenido/ volumen.
- Volumen/dosis.
- Número de dosis por vial (para presentación multidosis).
- Composición.
- Declaración de excipientes.
- Vía de administración.
- Indicaciones.
- Modo de empleo.
- Precauciones.
- Advertencias.
- Efectos adversos.
- Contraindicaciones.
- Uso durante el embarazo y lactancia.
- Conservación del producto / condiciones de almacenamiento.
- Nombre del Fabricante de producto terminado y dirección/País.
- Nombre del Acondicionador y dirección/País.
- Nombre del Titular y dirección/ País.
- Número de versión.

E. Empaque final de comercialización: Deberá presentar muestras del empaque primario (sistema envase-cierre) y secundario del producto, incluyendo prospecto y accesorio. Esto con la finalidad con una representación del producto, incluyendo los accesorios en el caso que proceda y verificar su correspondencia con lo descrito en las características del producto en la evaluación. Se aceptará muestra de origen siempre y cuando tenga la misma presentación final que se comercializará en Nicaragua.

F. Información para profesionales de salud: información para prescribir en la modalidad amplia. Remitir la información propuesta del producto biológico o biosimilar, a ser distribuida a los profesionales de salud, si el titular lo requiere.

G. Muestras del producto terminado: de acuerdo al siguiente cuadro

Volumen contenido	Cantidad de muestras requeridas	Muestras de Retención	Total
Volumen menor a 50 ml	10 unidades	10 unidades	20 unidades
Volumen mayor o igual a 50 ml	8 unidades	08 unidades	16 unidades

Información para profesionales de salud: información para prescribir en la modalidad amplia. Remitir la información propuesta del producto biológico o biosimilar, a ser distribuida a los profesionales de salud, si el titular lo requiere.

H. En el caso de hemoderivados. Deberá remitir muestra del producto terminado conforme a lo establecido en los requisitos de liberación de lote de Hemoderivados.

I. Protocolo Resumido de Liberación y Control de lote. Este protocolo debe seguir el formato recomendado por la OMS, en las Recomendaciones y Guías Específicas para la producción y el control de hemoderivados sometidos a registro sanitario, que son publicadas en las Series de Informes Técnicos de la OMS. (WHO Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives. WHO Technical Report Series No. 840, Annex 2 (Adopted by ECBS 1992)) o su versión vigente.

J. Listado de países donde ha sido previamente registrado el producto. Corresponde al listado de los países en que, al momento de realizar la solicitud de registro, el Producto biológico o biosimilar ya está registrado o en su defecto, los países en los que se está tramitando.

K. Información acerca de los expertos. Deberá enviarse declaración firmada de cada uno de los expertos encargados de la evaluación del producto desde el punto de vista de calidad, estudios no clínicos y estudios clínicos, anexar una síntesis de sus datos académicos y experiencia laboral y declarar la relación profesional existente entre los expertos y el solicitante del registro sanitario.

L. Evaluación del riesgo para el medio ambiente. Incluir una evaluación de los posibles riesgos que puede representar la utilización y/o eliminación del Producto biológico o biosimilar para el medio ambiente y formular las propuestas respectivas. Así como las indicaciones o advertencias a incluir en el etiquetado del producto.

ANEXO B MÓDULO II RESUMENES (NORMATIVO)

La información de este módulo, deberá presentarse de acuerdo al siguiente orden:

1. Índice general. Deberá incluirse un índice general de la información científica contenida.

2. Introducción. Corresponde al resumen del tipo de Producto biológico o biosimilar, composición Cualitativa por unidad de dosis o por ciento (peso o volumen) incluyendo principios activos y otras materias primas, así como los compuestos que sin estar presentes en el Producto Terminado fueron utilizados en su fabricación, aclarando los que se pierden durante el proceso. Debe de especificarse la función de cada uno de los componentes de la formulación. Mecanismo de acción e indicación propuesta para el Producto biológico o biosimilar.

3. Resumen global de la calidad. Deberá presentarse un resumen global de la calidad del Producto biológico o biosimilar, relacionada con los aspectos químicos, farmacéuticos y biológicos. Este resumen deberá referirse

exclusivamente a la información, datos y justificaciones incluidas en el Anexo C. El formato a seguir es el siguiente:

3.1 Introducción.

3.2 Resumen del principio activo: Lo relacionado con el proceso de obtención y producción, control de calidad del principio activo. Además se debe indicar el nombre del principio activo, estructura primaria (secuencia de aminoácidos), sitios de glicosilación u otros cambios post tradicionales y masa molecular relativa.

3.3 Resumen del producto terminado: Lo relacionado con la formulación, producción y control de calidad del producto terminado

4. Visión general de la parte pre-clínica: Deberá presentarse una valoración integral y crítica de los resultados de la evaluación realizada del Producto biológico o biosimilar, en estudios en animales e "in Vitro" y definir las características de seguridad del Producto biológico o biosimilar para su utilización en humanos. Los datos deberán presentarse como resumen escrito y tabulado, según el siguiente orden:

4.1 Introducción.

4.2 Resumen escrito de Farmacodinamia primaria y secundaria/ Actividad biológica.

4.3 Resumen tabulado de Farmacodinamia primaria y secundaria/ Actividad biológica.

4.4 Resumen escrito de Farmacocinética/ Toxico cinética.

4.5 Resumen tabulado de Farmacocinética/ Toxico cinética

4.6 Resumen escrito de Seguridad Farmacológica.

4.7 Resumen tabulado de Seguridad Farmacológica.

4.8 Resumen escrito de Toxicidad.

4.9 Resumen tabulado de Toxicidad.

5. Visión general de la parte clínica. Deberá presentarse un análisis crítico de los resultados clínicos, incluidos en el resumen clínico y en el módulo V Debe incluir el resumen del desarrollo clínico del Producto biológico y biosimilar, el diseño del estudio crítico y las decisiones relacionadas con los estudios clínicos y realización de los mismos. Deberá incluir una visión general de las conclusiones clínicas y evaluación de los riesgos/beneficios en relación con los resultados de los estudios clínicos y justificación de las dosis propuestas. Se expondrán todos los datos relativos a eficacia y seguridad, planteados en el desarrollo del Producto biológico y biosimilar, así como los problemas pendientes de resolver. Los datos deberán presentarse como resumen escrito y tabulado, de acuerdo al siguiente orden:

5.1 Introducción.

5.2 Índice.

5.3 Discusión detallada del desarrollo del producto.

5.4 Visión general de Eficacia.

5.5 Visión general de Seguridad.

5.6 Información sobre Inmunogenicidad.

5.7 Conclusiones y balance riesgo beneficio

5.8 Referencias bibliográficas.

7. Resumen Pre-clínico. Corresponde al resumen de los resultados de los estudios de farmacología, farmacocinética y toxicología realizados en animales y/o "in Vitro". Deberá presentarse como un resumen objetivo, escrito y tabulado, de acuerdo al siguiente orden:

7.1 Introducción.

7.2 Resumen escrito de Farmacodinamia primaria y secundaria/ Actividad biológica.

7.3 Resumen tabulado de Farmacodinamia primaria y secundaria/ Actividad biológica.

7.4 Resumen escrito de Farmacocinética/ Toxico cinética.

7.5 Resumen tabulado de Farmacocinética/ Toxico cinética

7.6 Resumen escrito de Seguridad Farmacológica.

7.7 Resumen tabulado de Seguridad Farmacológica.

7.8 Resumen escrito de Toxicidad.

7.9 Resumen tabulado de Toxicidad.

8. Resumen Clínico. Corresponde al resumen crítico de los resultados remitidos en el módulo V Debe englobar el resumen de todos los estudios clínicos realizados. Además, deberá presentarse una sinopsis de cada estudio. El resumen de la información clínica deberá seguir el siguiente orden:

8.1 Introducción.

8.2 Índice.

8.3 Resumen de los estudios clínicos de Eficacia.

8.4 Resumen de los estudios clínicos de Seguridad.

8.5 Resumen de los estudios clínicos de Inmunogenicidad.

8.6 Referencias bibliográficas.

ANEXO C

MODULO III información de calidad (química, farmacéutica y biológica) (NORMATIVO)

1. Índice del numeral

2. Principio(s) activo(s). Para productos biológicos y biosimilares obtenidos por Tecnología ADN recombinante, la sección del principio activo deberá ser presentada como lo indica el numeral 4.

2.1 Información general, materiales de partida y materias primas.

2.1.1 Denominación Común Internacional del principio activo: Conforme a los lineamientos de la OMS.

2.1.2 Fórmula estructural, molecular y masa molecular relativa (según aplique).

2.1.3 Descripción y caracterización del principio activo.

2.1.4 Descripción general de los materiales de partida. Tales como tejidos animales o vegetales, fluidos, microorganismos, cepas, líneas celulares, plasma o componentes de sangre y organismos multicelulares genéticamente modificados. Otros materiales biológicos

utilizados como sustratos celulares, medios de cultivo, anticuerpos monoclonales, enzimas, entre otros, incluyendo fuente, origen y sus especificaciones de calidad y detección de agentes adventicios según corresponda.

Para los componentes de origen animal/humano se deberá demostrar la ausencia de agentes extraños/externos o la capacidad de ser eliminados o reducidos durante el proceso de fabricación (procedimiento relativo a las encefalopatías espongiforme transmisibles (EET) u otros agentes infectivos).

2.1.5 Certificados analíticos avalados por el fabricante.

2.2 Proceso de fabricación del principio activo.

a. Fabricante(s).

b. Descripción del proceso de fabricación.

b.1 Diagrama de flujo del proceso de fabricación.

b.2 Descripción del sistema de identificación de lotes.

b.3 Descripción del proceso de purificación.

b.4 Estabilización del principio activo.

b.5 Reproceso: criterios de aceptación o rechazo de los eventuales reprocesos para cada etapa.

b.6 Procedimiento de llenado del principio activo, controles del proceso.

c. Control de los materiales.

d. Identificación de pasos críticos del proceso y controles realizados. Selección y justificación de las etapas críticas.

e. Validación del proceso de fabricación. Descripción de cambios.

f. Descripción de los procedimientos de cadena de frío utilizados (en caso de ser laboratorios diferentes, se incluirá la información relacionada a las medidas tomadas para el traslado del material de un sitio a otro).

2.3 Caracterización del principio activo.

2.4 Control de calidad realizado al principio activo.

2.4.1 Especificaciones.

2.4.2 Procedimientos analíticos.

2.4.3 Validación de procedimientos analíticos.

2.4.4 Resultados de consistencia y análisis de lotes.

2.4.5 Justificación de las especificaciones.

2.5 Estándares o materiales de referencia. Descripción detallada de los estándares o materiales de referencia empleados y sus certificados analíticos.

2.6 Sistema envase cierre. Descripción completa del envase y sistema de cierre del contenedor en el que será envasado el principio activo hasta su utilización en la elaboración del producto terminado.

Debe incluir la identificación de todos los materiales que constituyen el sistema envase-cierre, así como de sus especificaciones. Cuando proceda, incluir la discusión

del tipo de materiales seleccionados con respecto a la protección del principio activo contra la humedad y la luz

2.7 Estabilidad del principio activo

a. Protocolo del estudio de estabilidad, resumen y conclusiones. Remitir estudio de estabilidad que cumpla con lo descrito en la Guía de Estudios de Estabilidad de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés) *Guía Q5C. Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological / Biological Products*. Debe incluir las condiciones del estudio, incluyendo todas las condiciones de almacenamiento (temperatura, humedad, luz), en que se evalúe el Producto biológico o biosimilar, metodología analítica, especificaciones, resumen de resultados y conclusiones.

b. Programa de estabilidad posterior a la aprobación. Se refiere a la continuación del estudio de estabilidad, incluyendo número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y pruebas analíticas a realizar.

c. Resultados de estudios de estabilidad. Debe incluir los resultados completos de cada lote evaluado durante los estudios de estabilidad.

d. Almacenamiento y condiciones de transporte del principio activo. Cuando aplique, describir el equipamiento utilizado, áreas y edificios (si corresponde) y las condiciones de envío y almacenamiento de principios activos.

2.8 Consistencia de producción del principio activo. Remitir certificados analíticos de 3 lotes consecutivos de principio activo. Así mismo, incluir el análisis de los resultados de esos lotes en términos de consistencia de producción.

2.9 Producto terminado.

a. Composición: Composición cualitativa y cuantitativa del Producto biológico o biosimilar, por unidad de dosis o por ciento (peso o volumen) incluyendo ingredientes farmacéuticos activos y otras materias primas, así como los compuestos que sin estar presente en el producto terminado fueron utilizados en su fabricación. Aclarando los que se pierden durante el proceso. Debe especificarse la función de cada componente en la formulación.

En caso de productos liofilizados, deberá incluirse además la descripción del diluyente y del sistema envase cierre empleado para el diluyente.

b. Desarrollo farmacéutico: Deberá incluir la información correspondiente a los estudios de desarrollo realizados para establecer que la forma farmacéutica, la formulación y sus componentes, el proceso de producción, los envases, el / los sistemas de cierre del envase, los atributos microbiológicos, el período de validez propuesto y las instrucciones de uso son adecuados para el uso previsto especificado en el expediente de registro.

Los estudios descritos en este punto son distintos de las pruebas de control de calidad de rutina que se realizan según las especificaciones del producto. Deberá incluirse además los siguientes aspectos:

b.1 Principio activo. Compatibilidad con el resto de los componentes del producto terminado.

b.2 Producto terminado. Desarrollo de la formulación, considerando la ruta de administración propuesta. Propiedades físico-químicas y biológicas del producto, indicando los parámetros relevantes del desarrollo del producto terminado.

b.3 Desarrollo del proceso de manufactura. Descripción de la selección y optimización del proceso de manufactura, particularmente de los aspectos críticos.

b.4 Sistema envase cierre, compatibilidad. Información sobre la selección de los materiales, protección contra humedad y la luz, y compatibilidad de los materiales.

b.5 Justificación fórmula cuali-cuantitativa final.

c. Manufactura del producto terminado.

c.1 Fabricante. Nombre dirección y responsabilidades de cada fabricante involucrado incluyendo laboratorios contratados, tanto para el proceso de fabricación como de control.

c.2 Fórmula del lote: Deberá suministrarse la fórmula del lote de producción industrial incluyendo un listado de todos los componentes.

c.3 Descripción del proceso de fabricación: Remitir un flujograma del proceso, que incluya todos los pasos del proceso e indique los puntos en los que ocurre el ingreso de material al proceso. Identificar los pasos críticos y los puntos de control del proceso, productos intermedios y producto final. Además, deberá incluirse una descripción del proceso de fabricación, los procesos de control y puntos críticos identificados.

c.4 Control de pasos críticos e intermedios: Pruebas y criterios de aceptación desarrollados para establecer la identificación de los pasos críticos del proceso de manufactura y como fueron controlados.

c.5 Validación y/o evaluación de procesos y reprocesos: Remitir documentación y resultados de los estudios de validación y/o evaluación del proceso de manufactura incluyendo los pasos críticos o ensayos críticos empleados en el proceso de manufactura y eventuales reprocesos. Es necesario, además proveer información concerniente a la seguridad viral del producto, cuando proceda.

c.6 Descripción del sistema de identificación de lotes: Definición de lote en las etapas de llenado, liofilización (si aplica) y empaque.

d. Control de excipientes

d.1 Especificaciones: Deberá suministrarse información de las especificaciones de todos los componentes empleados en la formulación del producto terminado diferentes al principio activo.

d.2 Procedimientos analíticos: Descripción o referencia bibliográfica de los métodos empleados para el control de estos componentes.

d.3 Validación de los procedimientos analíticos: Incluir la información relacionada con los procedimientos analíticos empleados para el control de los componentes

empleados en la formulación del producto final.

d.4 Justificación de especificaciones: Incluir la información de los componentes empleados en la formulación del producto final.

d.5 Componentes de origen humano o animal: Debe suministrarse información sobre la fuente, origen, descripción de las pruebas de calidad realizadas, especificaciones, determinación de agentes adventicios y seguridad vial.

d.6 Empleo de nuevos excipientes: Cuando se emplee por primera vez en un Producto biológico o biosimilar o para una nueva vía de administración, deberá suministrarse toda la información de fabricación, caracterización y control, así como los datos que soporten la seguridad establecidos en estudios pre clínicos y clínicos en relación al principio activo empleado.

e. Control del producto terminado

e.1 Especificaciones: Deberá declararse las especificaciones del producto terminado.

e.2 Procedimientos analíticos: los procedimientos analíticos empleados para el control de Calidad del producto terminado; para métodos Farmacopeicos se aceptará hacer referencia a la Farmacopea utilizada presentando una fotocopia de la misma. Para métodos no Farmacopeicos, deberá presentar toda la información sobre el desarrollo de dicho método.

e.3 Validación de procedimientos analíticos: Información sobre la validación de los procedimientos analíticos del producto terminado, incluyendo datos experimentales.

e.4 Resultados de consistencia y análisis de lotes: Remitir certificados analíticos de 3 lotes consecutivos de producto terminado. Así mismo, incluir el análisis de los resultados de esos lotes en términos de consistencia de producción.

Los lotes deberán haber sido elaborados con gránulos de principio activo diferentes. Si esto último no resultara posible, dicha situación deberá explicarse y sustentarse.

e.5 Determinación y caracterización de impurezas: Según proceda de acuerdo al método de fabricación del Producto biológico o biosimilar sometido a registro sanitario.

e.6 Justificación de especificaciones: Deberá suministrarse la justificación de las especificaciones propuestas para el producto terminado.

f. Estándares y materiales de referencia: Suministrar la información concerniente a los estándares y/o materiales de referencia empleados en las pruebas de control del producto terminado.

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

h. Estabilidad

h.1 Protocolo del estudio de estabilidad, resumen y conclusiones: Remitir estudio de estabilidad que cumpla con lo descrito en la Guía de Estudios de Estabilidad de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés) Guía Q5C. Quality of Biotechnological

Products: Stability Testing of Biotechnological / Biological Products, incluyendo protocolo del estudio, especificaciones, métodos analíticos, descripción detallada del envase y sistema de cierre del producto evaluado, condiciones de almacenamiento (temperatura y humedad relativa ambiente), resumen de resultados de al menos tres lotes del producto terminado elaborados a partir de lotes diferentes de principio activo, conclusiones y período de validez propuesto. Los Estudios de Estabilidad deben estar firmados por el profesional responsable del estudio.

Para Producto biológico o biosimilar liofilizados, demostrar la compatibilidad entre el liofilizado y el diluyente, y deben ser remitidos los resultados de estabilidad del liofilizado, del diluyente por separado, este último de acuerdo a lo establecido en la NTON 19 002 - 10/ RTCA 11.01.04:10 Primera actualización Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso humano.

h.2 Programa de estabilidad posterior a la aprobación: Incluir el programa correspondiente o compromiso de estudios de estabilidad a realizar en la etapa de comercialización del producto terminado, incluyendo número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y pruebas analíticas a realizar. Estos resultados serán enviados periódicamente para la actualización de la información de estabilidad del Producto biológico o biosimilar evaluado.

h.3 Resultados de estudios de estabilidad: Debe incluir los resultados completos de cada lote evaluado durante los estudios de estabilidad.

h.4 Descripción de los procedimientos para garantizar la cadena de frío: Describir detalladamente las medidas tomadas para garantizar las condiciones adecuadas de temperatura y humedad para el traslado del producto terminado de su lugar de producción al lugar de venta final, incluyendo todas las etapas de almacenamiento y distribución e indicando los controles efectuados en cada una de las etapas, esta descripción debe estar firmada por el profesional responsable de la misma.

h.5 Información relativa al solvente del producto: Si es necesario que el Producto biológico o biosimilar sea comercializado con un solvente en particular, el solvente debe hacer parte de un Kit, en el cual también se incluye el Producto biológico o biosimilar. En este caso, el solvente deberá estar reportado dentro del certificado de producto farmacéutico o CLV.

3. Referencias bibliográficas.

4. Productos obtenidos por Tecnología ADN recombinante deberán presentar la siguiente información:

4.1 Principio activo.

a. Estructura. Detallada caracterización molecular: esquema de la secuencia de aminoácidos indicando los sitios de glicosilación y otras modificaciones post-tradicionales y la masa molecular relativa. Especificaciones

de la estructura de orden superior, secundaria, terciaria y cuaternaria (si corresponde).

b. Propiedades generales. Propiedades físico-químicas y otras propiedades relevantes del principio activo, incluyendo actividad biológica.

4.2 Proceso de Producción del principio activo: Se debe aportar información acerca del proceso de elaboración, bancos celulares, cultivo celular, cosecha, proceso de purificación, envasado, condiciones de almacenamiento y transporte, como así mismo, la definición de lote, sistema de identificación de lotes, tamaño de lotes, incluyendo información acerca de la conformación de lotes a partir de mezclas (pooles).

a. Diagrama de flujo y resumen del proceso de producción del principio activo.

a.1 El Diagrama de flujo del inóculo original hasta la obtención del principio activo, incluyendo los procesos de purificación indicando las instancias de reprocesamiento de intermedios o de principio activo.

a.2 Un Resumen Esquemático y descriptivo indicando cada una de las etapas del proceso de elaboración incluyendo información relevante tal como áreas, instalaciones, equipamiento mayor, medios de cultivo y otros aditivos utilizados, niveles de duplicación, concentración de células, tiempos de cultivos y de mantenimiento, controles de procesos, ensayos, parámetros operacionales y criterios de aceptación de productos intermedios. Se deben identificar los pasos críticos, las especificaciones y los criterios de aceptación correspondientes.

De las etapas de purificación indicadas en el Diagrama de flujo, detallar información tal como: volúmenes utilizados, pH, tiempos de procesos críticos, tiempos de mantenimiento, temperaturas, almacenamiento de intermedios. Así mismo, proveer información acerca de los procedimientos usados para transferir el material obtenido en los diferentes pasos, condiciones de transporte y almacenamiento.

Describir los criterios y procedimientos de reprocesamiento de intermedios o de principios activos.

b. Controles en proceso.

Se debe presentar información sobre controles de pasos críticos e intermedios. A tal fin, se deben aportar los ensayos y criterios de aceptación aplicados a los puntos críticos del proceso de manufactura para asegurar que el proceso está controlado e información relacionada con la calidad y el control de intermedios aislados durante el proceso.

c. Consistencia de proceso. Remitir certificados analíticos de 3 lotes consecutivos de producto terminado. Así mismo, incluir el análisis de los resultados de esos lotes en términos de consistencia de producción.

d. Control de materiales.

Se deben indicar los materiales utilizados en cada

paso del proceso de elaboración del principio activo, proporcionando información sobre la calidad y control de los mismos que demuestren que cumplen con los estándares de calidad para el uso propuesto.

Para los materiales de origen biológico aportar un resumen de la información de seguridad viral, control de agentes adventicios, cuando correspondan e información acerca del origen, manufactura y caracterización.

d.1 Fuente, historia y generación de sustrato celulares-banco de células, caracterización y control.

Aportar información acerca de la fuente de sustratos celulares y de la construcción utilizada para modificar genéticamente las células y generar el banco celular maestro, e información sobre los sistemas de bancos de células, actividades de control de calidad y estabilidad de la línea celular durante la producción y el almacenamiento, incluyendo procedimientos usados para generar el banco celular maestro y el banco celular de trabajo.

d.2 Información sobre los sistemas de banco de células:

d.2.1 Preparación, descripción y controles realizados al banco celular maestro (BCM).

d.2.2 Preparación, descripción y controles realizados al banco celular de trabajo (BCT).

d.2.3 Evidencias de la ausencia de bacterias, hongos, mico plasmas y virus.

d.3 Desarrollo Genético.

d.3.1 Descripción y caracterización del vector de expresión y características genotípicas y fenotípicas de la célula huésped.

d.3.2 Información sobre la fusión y el clonaje.

d.3.3 Información sobre el sistema de expresión: Métodos empleados para promover, regular y controlar la expresión del gen clonado.

d.4 Producción:

d.4.1 Estabilidad del sistema de expresión huésped/vector en las condiciones de almacenamiento y recuperación.

d.4.1.1 Confirmación de la secuencia del ADN.

d.4.1.2 Procedimientos y materiales empleados para la propagación de las células y la inducción.

d.4.1.3 Número máximo de duplicaciones celulares y cantidad de pases permitidos durante la producción, de acuerdo con la estabilidad establecida del sistema, célula huésped/vector, tanto en la producción por lote como para cultivos continuos.

d.4.1.4 Característica de la célula huésped y el vector al final de los ciclos de elaboración.

d.4.1.5 Secuencia codificada de nucleótidos del gen de interés y determinación del número de copias cuando corresponda.

e. Llenado, almacenamiento y transporte.

Describir el proceso de llenado de intermedios y de principios activos, controles de proceso y criterios de aceptación, sistema de cierre utilizado y condiciones de almacenamiento y transporte.

f. Validación de procesos.

Aportar las validaciones de los procesos de elaboración (incluyendo reprocesos) para demostrar que los mismos son adecuados para el fin propuesto y que han permitido definir los pasos críticos y establecer sus respectivos de aceptación.

4.3 Caracterización, especificaciones y control de calidad del principio activo:

a. Caracteres Generales.

b. Identificación.

c. Propiedades físico-químicas: determinación de composiciones, propiedades físicas.

d. Actividad biológica.

e. Propiedades Inmunoquímicas, cuando correspondan.

f. Esterilidad, cuando corresponda.

g. Endotoxinas bacterianas.

h. Pureza, impureza y contaminantes.

h.1 Pureza por diferentes métodos.

h.2 Actividad Específica.

h.3 Impurezas relacionadas al producto.

h.4 Impurezas relacionadas al proceso.

h.5 Contaminantes.

h.6 Concentración proteica.

h.7 Especificaciones y métodos analíticos: justificación y criterios de aceptación.

h.8 Estándares y materiales de referencia, caracterización, trazabilidad a estándares internacionales (de existir).

h.9 Validación de métodos analíticos propios – adecuación de métodos analíticos farmacopeicos.

h.10 Liberación de lote.

4.4 Estándares o materiales de referencia.

Descripción detallada de los estándares o materiales de referencia empleados y sus certificados analíticos.

4.5 Sistema envase cierre.

Descripción completa del envase y sistema de cierre del contenedor en el que será envasado el principio activo hasta su utilización en la elaboración del producto terminado.

Debe incluir la identificación de todos los materiales que constituyen el sistema envase-cierre, así como de sus especificaciones. Cuando proceda, incluir la discusión del tipo de materiales seleccionados con respecto a la protección del principio activo contra la humedad y la luz.

4.6 Estabilidad del principio activo

a. Protocolo del estudio de estabilidad, resumen y conclusiones. Debe incluir las condiciones del estudio, incluyendo todas las condiciones de almacenamiento (temperatura, humedad, luz), en que se evalúe el producto biológico o biosimilar, metodología analítica, especificaciones, resumen de resultados y conclusiones.

b. Programa de estabilidad posterior a la aprobación. Se refiere a la continuación del estudio de estabilidad,

incluyendo número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y pruebas analíticas a realizar.

c. Resultados de estudios de estabilidad. Debe incluir los resultados completos de cada lote evaluado durante los estudios de estabilidad.

d. Almacenamiento y condiciones de transporte del principio activo. Cuando aplique, describir el equipamiento utilizado, áreas y edificios (si corresponde) y las condiciones de envío y almacenamiento de principios activos.

4.7 Consistencia de producción del principio activo. Remitir certificados analíticos de 3 lotes consecutivos de principio activo. Así mismo, incluir el análisis de los resultados de esos lotes en términos de consistencia de producción.

5. Para el caso de Anticuerpos Monoclonales, además de lo indicado en los módulos I, II y III, deberá presentar la siguiente información:

5.1 Información químico-farmacéutica de Anticuerpos monoclonales.

a. Materiales de Partida (líneas celulares)

a.1 Caracterización de la Línea celular progenitora, hibridomas y para los anticuerpos monoclonales producidas por vía de ADN recombinante, caracterización de la línea celular huésped.

a.2 Descripción del proceso de inmortalización utilizado en la generación de la línea celular, si procede.

a.3 Identificación y caracterización del inmunógeno. Caracterización bioquímica. Descripción del esquema de inmunización.

b. Producción

b.1 Información sobre calidad y controles de los animales utilizados en las producciones que requieran de ellos.

b.2 Información sobre producción y control de líquidos ascítico.

b.3 Caracterización de la molécula, que incluya datos de la reactividad cruzada con tejidos humanos.

b.4 Para inmunos conjugados se debe brindar la descripción completa de los reactivos y procedimientos usados para la construcción del inmunos conjugado, información sobre la inmunoreactividad, pureza y potencia. Debe brindarse información sobre los aspectos específicos anticuerpo monoclonal acoplado al radionucleido.

6. Para productos Biosimilares, además de los puntos descritos en los módulos I, II y III, deberán presentar la siguiente información:

6.1 Producto Biológico de Referencia (PBR):

Un producto biosimilar comparador no puede ser elegido como producto biológico de referencia (PBR).

a. La primera elección corresponderá al producto innovador fabricado en el primer país de origen, el cual cuenta con un expediente completo de calidad, eficacia y seguridad, y corresponda al mismo producto innovador fabricado, registrado y comercializado por al menos 5 años en Nicaragua, preferiblemente registrado en el país.

b. La segunda elección deberá ser el producto innovador fabricado, registrado y comercializado en Nicaragua.

c. La tercera elección deberá ser el producto innovador fabricado en origen alterno, registrado y comercializado en Nicaragua.

d. La cuarta elección y en caso de que no se cumplan las condiciones anteriores, se podrá elegir como producto de referencia el producto innovador fabricado en el primer país de origen u origen alterno, o bien el producto de referencia sugerido en las listas de la OMS, aunque no haya sido el comercializado en Nicaragua. Se presentará la justificación de la selección del PBR y suficiente información, de modo que pueda establecerse comparación desde el punto de vista de calidad, seguridad y eficacia. Se utilizará el mismo PBR en todos los estudios comparativos

6.2 Ejercicio de Comparabilidad.

6.2.1 Se deberá remitir información sobre el ejercicio de comparabilidad realizado, donde se demuestre que dichos estudios tomaron en cuenta las siguientes consideraciones:

a. La caracterización en paralelo de los principios activos de ambos productos biológicos (biosimilar y referencia), donde se deberá presentar justificación de las diferencias encontradas.

b. La utilización de más de un lote durante la realización de los estudios correspondientes, demostrando que los excipientes no interfieren en las determinaciones o si se empleó un método para purificar o aislar el ingrediente activo, éste será descrito.

c. La utilización de un conjunto de métodos analíticos, basados en diferentes principios físico-químicos y biológicos, de modo que un método detecte variantes que otro no pueda. Además, se deberá justificar la selección de dichos métodos.

6.2.2 La documentación a presentar en la solicitud de registro incluirá evidencias sobre:

a.1 Propiedades físico-químicas: Peso molecular o tamaño, patrón de isoformas, coeficiente de extinción o absorptividad molar, patrón electroforético.

a.2 Caracterización estructural: Estructura primaria y órdenes superiores; secuencia de aminoácidos evaluada experimentalmente y comparada con la deducida a partir de la secuencia del gen en el caso del producto biosimilar y con la del PBR. Se evaluará, además, composición de aminoácidos, secuencias N y C-terminal, grupos sulfhidrilos y puentes disulfuro. En el caso de

glicoproteínas se aportará también información sobre, contenido de carbohidratos, estructura de la cadena de carbohidratos, patrón de oligosacáridos y sitios de glicosilación.

a.3 Actividad biológica: Podrán utilizarse ensayos "in vitro" e "in vivo" con apropiada precisión y exactitud como medio importante para demostrar la ausencia de diferencias funcionales significativas. Para productos biológicos con múltiples actividades, se utilizarán varios ensayos con el objetivo de evaluar el rango de actividades.

a.4 Propiedades inmunológicas (si procede): Se aportará información sobre unión al receptor, afinidad, avidéz, inmunoreactividad incluyendo reactividad cruzada. Se identificará la(s) región(es) determinante(s) de complementariedad, así como el epítipo (identificación de la estructura y caracterización). La unión al complemento y otras funciones efectoras serán evaluadas, aunque no estén relacionadas con la actividad biológica.

a.5 Pureza: Se comparará el patrón de heterogeneidad (oxidación, desamidación, glicosilación, etc.) y se demostrará consistencia.

a.6 Impureza: Se identificarán y cuantificarán las impurezas relacionadas al proceso y al producto. Aunque se prevén ciertas diferencias debido a particularidades en los procesos de fabricación, su impacto en la seguridad y eficacia, incluida la inmunogenicidad, deberá evaluarse.

a.7 Perfil de estabilidad acelerada: Se compararán resultados de estudios de estabilidad acelerada con relación a los productos de degradación obtenidos, con el objetivo de evidenciar similitud al respecto.

6.2.3 Descripción sobre la evaluación del impacto en la calidad, seguridad y eficacia del medicamento, si se utiliza un sistema hospedero, formulación y sistema-envase-cierre diferente al establecido para el PBR.

6.2.4 Si se detectan diferencias como resultado del estudio de comparación entre el PBS y el PBR a nivel de calidad, se debe presentar información (resultados de estudios y/o reportes de literatura) sobre la evaluación del impacto en el perfil de seguridad y eficacia del medicamento. Podrán requerirse estudios adicionales pre o post-registro.

6.2.5 Si se detecten diferencias en los atributos de calidad cuyo impacto en la seguridad y eficacia es conocido, se reconsiderará la estrategia de desarrollo del producto, debido a que ameritaría un desarrollo completo del producto, lo cual se realizará en un análisis caso a caso.

7 Apéndices.

7.1 Breve descripción de las instalaciones y equipos involucrados en la elaboración del producto.

7.2 Evaluación de la seguridad respecto a los agentes extraños/externos. Productos que contengan o utilicen en el proceso de fabricación materiales de origen animal y/o humano (procedimiento relativo a las Encefalopatías Espongiforme Transmisibles EET).

7.3 Referencias bibliográficas.

ANEXO D MODULO IV Informes de Ensayos Pre-clínicos (NORMATIVO)

Para productos Biosimilares, referirse al numeral 4.

1. Índice

2. Informes de estudios realizados: Justificar para cada estudio el tipo de ensayo realizado y el sustrato biológico o especie animal seleccionada (edad, estado fisiológico (sanos o enfermos), peso).

3. Estudios requeridos:

3.1 Estudios de farmacodinamia primaria y secundaria/ actividad biológica: Se deberá remitir un informe de los ensayos in vitro/in vivo realizados al producto biológico. Dichos estudios (cuando apliquen) deben diseñarse para determinar, la ocupación del receptor, la afinidad del receptor y / o los efectos farmacológicos, y para ayudar en la selección de una especie animal apropiada para estudios posteriores de farmacología y toxicología in vivo.

3.2 Estudios de Farmacocinética (PK) / toxico cinética (TK): Deberá remitir los estudios de farmacocinética/toxico cinética, proporcionando una justificación científica para la selección de las especies animales utilizadas para la evaluación PK / TK, teniendo en cuenta que el perfil PK en la especie animal elegida deberá reflejar idealmente el perfil farmacocinética en humanos. Estos estudios deben, siempre que sea posible, utilizar preparaciones que sean representativas de las destinadas a pruebas de toxicidad y uso clínico, y deben emplear una vía de administración que sea relevante para los estudios clínicos anticipados.

3.3 Estudios de seguridad Farmacológica: Se deberá remitir un informe detallado de los estudios que permitan una explicación desde el punto de vista del mecanismo de acción del medicamento, de los efectos / toxicidades específicas de los órganos, que debe considerarse cuidadosamente con respecto a la aplicabilidad para el uso humano y las indicaciones.

3.4 Estudios de toxicidad

3.4.1 Toxicidad a dosis única: Cuando aplique.

3.4.2 Toxicidad a dosis repetidas. Deberán presentar estudios donde la vía de administración y el régimen de dosificación (por ejemplo, la dosificación diaria versus la intermitente) reflejen el uso clínico o la exposición previstos. Cuando sea factible, estos estudios deberían incluir mediciones de TK, pero la interpretación debería considerar la formación de posibles anticuerpos.

3.4.3 Toxicidad reproductiva. Si procede

3.4.4 Inmunotoxicidad. Si procede.

3.4.5 Estudios de tolerancia local.

3.5 Estudios adicionales. Según el tipo de producto biológico y biosimilar, podrá requerirse la presentación de estudios adicionales de evaluación no clínica, como estudios de genotoxicidad, carcinogenicidad, entre otros.

4. Para los productos biosimilares

4.1 Información pre-clínica: El diseño de los estudios pre-clínicos de productos biosimilares tomará en consideración los resultados del módulo de calidad. En los casos en que existan diferencias significativas que tengan un impacto sobre la seguridad y eficacia entre ambos productos, tendrá que desarrollar la evaluación pre-clínica en base al numeral 3 del presente módulo.

Si se obtienen resultados comparables entre ambos productos, la información pre-clínica a presentar deberá incluir lo siguiente:

4.2 Descripción de los métodos de ensayo, incluyendo información sobre la especificidad y límite de detección de la sustancia de interés.

4.3 Farmacodinamia: resultados de estudios ("in vivo" e "in vitro") comparativos de determinación de actividad biológica y potencia.

4.4 Farmacocinética: resultados de estudios comparativos de biodisponibilidad, vida media, área bajo la curva, así como la duración de la actividad farmacodinámica comparada después de la administración única, siempre que proceda. Se aceptará que estos resultados se obtengan a partir de otros estudios "in vivo" o de las evaluaciones toxicocinéticas tras la primera administración, si el esquema de dosis y la vida media del medicamento lo permiten. Estudios de metabolismo y excreción, no serán necesarios.

4.5 Seguridad: resultados de estudios de administración reiterada con una sola dosis alta de ambos productos. La duración del estudio estará acorde al uso clínico. Se incluirán determinaciones toxicocinéticas y vigilancia en la aparición (para ambas preparaciones) de anticuerpos, incluidos tiempo de aparición, resultados de niveles (títulos), capacidad neutralizante y reactividad cruzada con otras proteínas endógenas o tejidos.

4.6 Tolerancia local: resultados de estudios de tolerancia local. Los cuales pueden obtenerse como parte de otros estudios de farmacodinamia "in vivo" o toxicología.

5. Referencias bibliográficas

ANEXO E MÓDULO V Informes de Ensayos Clínicos. (NORMATIVO)

Para Productos Biosimilares, referirse al numeral 2.

1. Índice.

1.3.1 Estudios Fase I: Estudios iniciales de seguridad y tolerabilidad, que deben incluir los siguientes:

Estudios de farmacogenómica.
Estudios de farmacocinética.
Estudios en subpoblaciones (insuficiencia renal, insuficiencia hepática).
Estudios de interacción (dependencia de dosis y dependencia del tiempo), según corresponda.
Estudios de farmacodinamia.
Estudios de relación farmacocinética/farmacodinamia.

1.3.2 Estudios Fase II: Estudios de Eficacia. Deberán remitir, de preferencia, ensayos comparativos aleatorizados de fase II. Estos estudios tienen como objetivo determinar la dosis correcta, identificar los efectos secundarios comunes a corto plazo y determinar el mejor régimen para ser utilizado en ensayos clínicos fundamentales.

1.3.3 Estudios Fase III: Ensayos prospectivos aleatorizados controlados.

Estos ensayos se llevan a cabo para confirmar la eficacia a la (s) dosis (s) elegida (s) y el (los) régimen (s) de dosificación, para evaluar aún más la seguridad y monitorear los efectos secundarios, y en ocasiones para comparar el producto candidato con los tratamientos comúnmente utilizados. Los ensayos clínicos confirmatorios de fase III deben tener el tamaño y la potencia adecuados para cumplir con los objetivos principales. Los ensayos confirmatorios deben ser ensayos aleatorios prospectivos que comparen el agente de prueba con placebo o un comparador activo, usualmente el que tiene la mejor evidencia disponible.

1.3.4 Estudios en poblaciones especiales: En caso que el producto se indique en poblaciones especiales (pediátrica o geriátrica).

1.3.5 Estudios de Inmunogenicidad: Deberá remitir resultados del estudio realizado y deberá incluirse la justificación de la estrategia diseñada para la evaluación de la inmunogenicidad del producto en evaluación y la descripción y validación de los métodos empleados para tal fin.

2. Los Productos Biosimilares, deberán presentar la siguiente información:

2.1 Evaluación de riesgo exhaustiva y comparada entre el PBS y el PBR tomando en consideración:

2.1.1 Valoración del riesgo de la seguridad desde el punto de vista de calidad, seguridad y eficacia, basado en el análisis de los estudios reportados en la literatura para el PBR y los resultados obtenidos para el PBS.

2.1.2 implicaciones de riesgo potencial que pudiera presentar el PBS, relacionado con sus características y el blanco terapéutico.

2.2 Evaluación exhaustiva de los resultados que fundamentan la eficacia del PBR.

2.3 Resultados de ensayos clínicos realizados para el PBS, los cuales describirán las características farmacodinámicas y farmacocinéticas.

2.4 Los estudios clínicos serán comparativos con el PBR y el diseño podrá ser:

2.4.1 Equivalencia terapéutica.

2.4.2 No inferioridad.

2.4.3 Farmacocinética/Farmacodinamia (FC/FD) para casos específicos de acuerdo a las características, conocimiento de uso y blanco terapéutico del producto. Se presentará la justificación de la selección del diseño.

2.5 Evaluación de la caracterización de la inmunogenicidad, que incluirá como mínimo:

2.5.1 Niveles, clase y subclase y función de los anticuerpos producidos.

2.5.2 Tiempo de aparición y duración de los títulos obtenidos.

2.5.3 Inducción de la inmunidad producida por células.

2.5.4 Formación de anticuerpos neutralizantes.

2.5.5 Reacción cruzada de anticuerpos.

2.5.6 Formación de inmunocomplejos.

2.5.7 Otras interacciones que afecten el sistema inmune.

2.5.8 Propiedades Cinéticas (nuevos excipientes y adyuvantes).

2.6 El tamaño de muestra de los estudios brindará la posibilidad de valorar la seguridad del PBS

2.7 Los estudios clínicos que se realicen tomarán en consideración para la demostración de la eficacia, los marcadores subrogados validados para el uso clínico reportados en la literatura para el PBR.

2.8 Por las características de los estudios que se proponen realizar y la necesidad de la evaluación de seguridad del producto en un número de pacientes preestablecidos, no se considerará adecuado la utilización de métodos adaptativos en el análisis estadístico del ensayo clínico que evalúa el efecto terapéutico/ eficacia del PBR.

3. Farmacovigilancia y planificación de la gestión del riesgo.

3.1 **Responsable de Farmacovigilancia:** Notificar el nombre y datos de contacto del responsable de la Farmacovigilancia del producto en el país, por parte del titular del producto.

3.2 **Plan de gestión de riesgos:** remitir el plan de gestión de riesgos del producto en evaluación basado en las buenas prácticas de Farmacovigilancia para las Américas.

4. Referencias Bibliográficas.

ANEXO F Modificaciones post-registro (NORMATIVO)

Nota: Deberá indicar la (s) parte (s) del dossier que se modifica (n), por el tipo de cambio, solicitado.

1. Modificaciones que requieren aprobación previa de la Autoridad Reguladora.

Número	Tipo de modificación	Requisitos
A1	Ampliación en la presentación comercial	1) Comprobante de pago.
		2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.
	Variación en la cantidad de unidades del empaque, el peso o el volumen de llenado (siempre y cuando sea consistente con la posología del producto).	3) Nuevas etiquetas originales del envase-empaque primario, secundario o sus proyectos según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto, numeral 4.2 de la presente NTON.
		4) En caso de que la ampliación incluya un dispositivo médico presentar certificado de análisis del mismo.
		5) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.

A2	Cambio o modificación en el nombre del producto.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio. 4) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto, numeral 4.2 de la presente NTON.
A3	Cambio de razón social del fabricante, empacador o titular.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Documento legal que acredite el cambio debidamente legalizado. 4) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto, numeral 4.2 de la presente NTON.
A4	Cambios en la monografía e inserto.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Monografía e inserto actualizado con los cambios identificados. 4) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio. 5) Lista de referencias bibliográficas o en su defecto estudios clínicos según lo establecido en el numeral 6.1.5 de la presente NTON.
A5	Cambio en el periodo de vida útil.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Informe del estudio actualizado de estabilidad según la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS 4) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.

A6	Cambios en las condiciones de almacenamiento.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS 4) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto, numeral 4.2 de la presente NTON. 5) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.
A7	Cambio del empacador primario.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo empacador según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem 3.4 de la presente NTON. 4) Contrato con el nuevo empacador o en su defecto el extracto relativo a las partes del contrato de acondicionamiento, cuando aplique, en original o fotocopia autenticada o certificada del documento legalizado, que contenga al menos la siguiente información: a. Firmado por el titular y el acondicionador en forma conjunta o por separado b. Compromiso de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. c. Establecer las condiciones de almacenamiento, análisis, cuando aplique, o cualquier otra gestión técnica relacionada con estos. d. Debe describir el manejo del material de acondicionamiento, material a granel y producto terminado y en el caso que sean rechazados. e. Permitir el ingreso del contratante a las instalaciones del contratista (contratado) para auditorías. f. Permitir el ingreso del contratista (contratado) a las instalaciones del contratante. g. Listar cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato. 5) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto, numeral 4.2 de la presente NTON. 6) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS 7) Documento emitido por el titular del producto o su representante legal indicando lo establecido para cambio del empacador.

A8	Cambio del emparador secundario.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo emparador según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem 3.4 de la presente NTON. 4) Contrato con el nuevo emparador o en su defecto el extracto relativo a las partes del contrato de acondicionamiento, cuando aplique, en original o fotocopia autenticada o certificada del documento legalizado, que contenga al menos la siguiente información: a. Firmado por el titular y el acondicionador en forma conjunta o por separado b. Compromiso de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. c. Establecer las condiciones de almacenamiento, análisis, cuando aplique, o cualquier otra gestión técnica relacionada con estos. d. Debe describir el manejo del material de acondicionamiento, material a granel y producto terminado y en el caso que sean rechazados. e. Permitir el ingreso del contratante a las instalaciones del contratista (contratado) para auditorías. f. Permitir el ingreso del contratista (contratado) a las instalaciones del contratante. g. Listar cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato. 5) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto, numeral 4.2 de la presente NTON. 6) Documento emitido por el titular del producto o su representante legal indicando lo establecido para cambio del emparador.
A9	Cambio en el tipo de material del empaque primario o del sistema envase-cierre.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio. 4) Aprobación del cambio por la Autoridad Reguladora del país de origen. 5) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS 6) Resultados de análisis conformacionales de la molécula. 7) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto, numeral 4.2 de la presente NTON.

A10	Adición de un nuevo Empaque primario.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio. 4) Aprobación del cambio por la Autoridad Reguladora del país de origen. 5) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS 6) Resultados de análisis conformacionales de la molécula. 7) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto, numeral 4.2 de la presente NTON.
A11	Cambio del titular.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Contrato con el nuevo titular o en su defecto el extracto relativo a las partes del contrato de acondicionamiento, cuando aplique, en original o fotocopia autenticada o certificada del documento legalizado, que contenga al menos la siguiente información: a. Firmado por el titular y el acondicionador en forma conjunta o por separado b. Compromiso de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. c. Establecer las condiciones de almacenamiento, análisis, cuando aplique, o cualquier otra gestión técnica relacionada con estos. d. Debe describir el manejo del material de acondicionamiento, material a granel y producto terminado y en el caso que sean rechazados. e. Permitir el ingreso del contratante a las instalaciones del contratista (contratado) para auditorías. f. Permitir el ingreso del contratista (contratado) a las instalaciones del contratante. g. Listar cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato. 4) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto, numeral 4.2 de la presente NTON. 5) Documento emitido por el titular del producto o su representante legal que declare el cambio.

A12	En caso de fabricación por terceros: a) Cambio de fabricante (dentro de un mismo país). b) Cambio de fabricante y de país de origen.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio. 4) Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) o Certificado de Libre Venta (CLV) tipo OMS, según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem 3.5 de la presente NTON. 5) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS 6) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo emparador según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem 3.4 de la presente NTON. 7) Resultados de la evaluación comparativa de al menos 3 lotes del producto final elaborado por el nuevo laboratorio fabricante con respecto al aprobado 8) Descripción del sistema de identificación de lotes del producto terminado. 9) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto, numeral 4.2 de la presente NTON. 10) Un ejemplar de producto terminado, según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto, ítem 4 de la presente NTON. 11) Muestras del producto terminado originales conforme a lo establecido en los requisitos de Verificación de la calidad.
		12) Metodología analítica validada según Guías de Calidad de la ICH (Q2, Q3, Q4, Q5 Y Q6) Y Guía M10 ICH: Bioanalytical Method Validation 13) Contrato con el nuevo fabricante o en su defecto el extracto relativo a las partes del contrato de fabricación, cuando aplique, en original o fotocopia autenticada o certificada del documento legalizado, que contenga al menos la siguiente información: a. Firmado por el titular y el fabricante en forma conjunta o por separado. b. Compromiso de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. c. Establecer las condiciones de fabricación, acondicionamiento, análisis, cuando aplique, o cualquier otra gestión técnica relacionada con estos. d. Debe describir el manejo del material de acondicionamiento, material a granel y producto terminado y en el caso que sean rechazados. e. Permitir el ingreso del contratante a las instalaciones del contratista (contratado) para auditorías. f. Permitir el ingreso del contratista (contratado) a las instalaciones del contratante. g. Listar cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato. 14) Estándares: a) Primarios o materias primas estandarizadas. b) Estándares de las sustancias relacionadas y/o de los productos de degradación, cuando la metodología lo requiera. En ambos casos con su respectiva trazabilidad mediante una fotocopia del certificado de análisis, a excepción de muestras de farmacopea oficial que no cuentan con estos certificados.

		La autoridad reguladora evaluará de acuerdo a riesgo sanitario, el requerimiento de presentar los estándares de las sustancias relacionadas y/o producto de degradación
A 13	Cambio de modalidad de venta	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Información que justifique el cambio emitido por el titular o su representante legal. 4) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto, numeral 4.2 de la presente NTON.
A 14	Cambio de excipientes	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Fórmula Cual cuantitativa completa por unidad de dosis según numeral 6.1.1 ítem 2.13 de la presente NTON, en original firmada y sellada por el profesional responsable del laboratorio fabricante o propietario del Producto. 4) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS 5) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto, numeral 4.2 de la presente NTON. 6) Muestras del producto terminado originales conforme a lo establecido en los requisitos de Verificación de la calidad. 7) Estándar de referencia del principio activo con su respectivo certificado. 8) Justificación técnica del cambio que incluya un informe del nuevo excipiente en caso de inclusión o sustitución el cual debe detallar como mínimo: a. Descripción de propiedades físico químicas, microbiológicas y otros controles de calidad. b. Especificaciones de excipientes. c. Descripción de las posibles interacciones químicas de excipientes con el principio activo y el material de envase. d. Estudio que demuestre la eficacia del preservante (en caso en el cual es excipiente incluido tenga función de preservante). 9) Metodología analítica validada según Guías de Calidad de la ICH (Q2, Q3, Q4, Q5 Y Q6) Y Guía M10 ICH: Bioanalytical Method Validation 10) Especificaciones de Producto terminado actualizadas. 11) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio
A 15	Cambio de Información en el etiquetado primario y secundario.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto, numeral 4.2 de la presente NTON. 4) Documentación técnica que justifique el cambio emitido por el titular o su representante legal.

A16	Cambio en el sitio de fabricación dentro de un mismo país.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo sitio de fabricación según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem 3.4 de la presente NTON. 4) Aprobación del cambio por la Autoridad Reguladora del País de origen. 5) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS. 6) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio, definiendo las áreas que se modificaron. 7) Descripción del sistema de identificación de lotes.
A17	Cambio en el representante legal o del profesional responsable.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Representante legal: Poder otorgado (Acuse de Poder) por el titular del producto debidamente legalizado o apostillado. 4) Profesional responsable: Poder otorgado (Acuse de Poder) por el titular del producto o por el representante legal debidamente legalizado o apostillado.
A18	Cambio o actualización en las especificaciones de producto a granel y/o producto terminado.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio. 4) Nuevas especificaciones del producto terminado. 5) Justificación que respalde el cambio solicitado acompañado de la información científica en la que se apoya dicho cambio. 6) Informe comparativo donde se realice la descripción de la nueva especificación con la aprobada anteriormente. 7) Especificación / Método Analítico actualizado. 8) Metodología analítica validada según Guías de Calidad de la ICH (Q2, Q3, Q4, Q5 Y Q6) Y Guía M10 ICH: Bioanalytical Method Validation. 9) Bibliografía de referencia.

		1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio. 4) Informe comparativo donde se realice la descripción del nuevo método analítico con el aprobado anteriormente.
A19	Cambio o actualización de la metodología analítica.	5) Documentación de validación según lo establecido en el RTCA de Validación de Métodos Analíticos para la evaluación de la calidad de los productos vigentes. 6) Justificación que respalde el cambio solicitado acompañado de la información científica en la que se apoya dicho cambio. 7) Bibliografía de referencia.
A20	Ampliación de Indicaciones terapéuticas.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio. 4) Monografía terapéutica o inserto actualizado. 5) Estudios clínicos conforme lo establecido en el numeral 6.1.5 de la presente NTON que respalden la nueva indicación.
A21	Cambio de origen	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio. 4) Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) o Certificado de Libre Venta (CLV) tipo OMS, según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem 3.5 de la presente NTON. 5) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto, numeral 4.2 de la presente NTON. 6) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo fabricante según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem 3.4 de la presente NTON. 7) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS. 8) Un ejemplar de producto terminado, según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto, ítem 4 de la presente NTON. 9) Descripción del sistema de identificación de lotes. 10) Metodología analítica validada según Guías de Calidad de la ICH (Q2, Q3, Q4, Q5 Y Q6) Y Guía M10 ICH: Bioanalytical Method Validation

		11) Muestras del producto terminado originales conforme a lo establecido en los requisitos de Verificación de la calidad. 12) Estándares: a) Primarios o materias primas estandarizadas. b) Estándares de las sustancias relacionadas y/o de los productos de degradación, cuando la metodología lo requiera. En ambos casos con su respectiva trazabilidad mediante una fotocopia del certificado de análisis, a excepción de muestras de farmacopea oficial que no cuentan con estos certificados. La autoridad reguladora evaluará de acuerdo a riesgo sanitario, el requerimiento de presentar los estándares de las sustancias relacionadas y/o producto de degradación.
A22	Cambio de principios activos, cambio de forma farmacéutica	Se debe realizar un nuevo registro sanitario.
A23	Cambio de fabricante de diluyente.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio. 4) Certificado de Buenas prácticas de manufactura del nuevo fabricante del diluyente según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem 3.4 de la presente NTON. 5) Contrato con el nuevo fabricante del diluyente o en su defecto el extracto relativo a las partes del contrato de fabricación, cuando aplique, en original o fotocopia autenticada o certificada del documento legalizado, que contenga al menos la siguiente información: a. Firmado por el titular y el fabricante en forma conjunta o por separado. b. Compromiso de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. c. Establecer las condiciones de fabricación, acondicionamiento, análisis, cuando aplique, o cualquier otra gestión técnica relacionada con estos. d. Debe describir el manejo del material de acondicionamiento, material a granel y producto terminado y en el caso que sean rechazados. e. Permitir el ingreso del contratante a las instalaciones del contratista (contratado) para auditorías. f. Permitir el ingreso del contratista (contratado) a las instalaciones del contratante. g. Listar cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato. 6) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q1E STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS o reglamento Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso humano (NTON 19 002 - 10/ RT CA 11.01.04:10). 7) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto, numeral 4.2 de la presente NTON.
A24	Cambio en el proceso de fabricación y/o controles durante el proceso.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio. 4) Descripción del Proceso de Fabricación y/o controles del proceso actualizado. 5) Referencia a los procedimientos relevantes que se aplican y/o se ven modificados. 6) Justificación de cambio incluyendo las implicaciones en la calidad, seguridad y eficacia del producto con respecto al aprobado. 7) Información sobre los resultados de los Estudios de Validación del proceso de fabricación actualizado. 8) Resultados de la evaluación comparativa al menos tres (3) lotes del producto final elaborados con el nuevo proceso de fabricación con respecto al aprobado.

A25	Cambio de excipientes del diluyente.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio. 4) Informe que contiene la siguiente información sobre el nuevo excipiente, en caso de inclusión o reemplazo: a) descripción de las propiedades fisicoquímicas, microbiológicas y otros controles de calidad; b) especificaciones del excipiente; c) descripción de posibles interacciones químicas del excipiente con el principio activo; y d) estudio que muestre la eficacia del conservante, en los casos en que el excipiente incluido tenga una función conservante
		5) Informe del estudio de comparabilidad que demuestra el mantenimiento de las características fisicoquímicas y biológicas del principio activo y los parámetros de seguridad y eficacia. 6) Informe de estudios de estabilidad de diluentes, de acuerdo al RTCA de Estudio de Estabilidad vigente. 7) Informe del estudio de estabilidad del producto reconstituido. 8) Informe de estudios clínicos realizados con la nueva fórmula, cuando el cambio en el excipiente se refiere a un estabilizador o un adyuvante.
A26	Cambio del tamaño del lote del granel, superior a 10 veces el tamaño aprobado en el registro.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio. 4) Informe del estudio de comparabilidad que demuestra el mantenimiento de las características fisicoquímicas y biológicas del principio activo y sus parámetros de seguridad y eficacia; 5) Certificado de análisis de control de calidad del producto terminado o resultado del análisis del lote después del cambio previsto. 6) Informe que describe los cambios realizados en el proceso de producción. 7) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q1E STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS. Y 8) Informe de análisis de riesgos que determina las implicaciones del cambio para la calidad, seguridad y efectividad del producto.
A27	Inclusión o cambio de la vía de administración, conservando la misma concentración, indicación terapéutica y forma farmacéutica.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio. 4) Informe de ensayos clínicos para la nueva vía de administración. 5) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto, numeral 4.2 de la presente NTON.

8.2. MODIFICACIONES POST- REGISTRO QUE NO REQUIEREN APROBACIÓN PREVIA DE LA AUTORIDAD REGULADORA.

Nº	TIPO DE MODIFICACIÓN	REQUISITOS
B1	Cambio del material o dimensiones del empaque secundario	1) Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable. 2) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio 3) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto, numeral 4.2 de la presente NTON.

B2	Cambio del diseño del etiquetado del empaque primario y secundario	1) Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable. 2) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio 3) Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto, numeral 4.2 de la presente NTON.
B3	Descontinuación de presentaciones registradas	1) Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable. 2) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio
B4	Cambio en la información de seguridad del producto.	1) Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable. 2) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio. 3) Monografía terapéutica e inserto con el cambio señalado, según numeral 6.1.1 inciso 4. Resumen de las características del producto e etiquetados y prospectos ítems 4.1 y 4.2.3.
B5	Cambio o ampliación de distribuidor	1) Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable. 2) Documento legal que avale el cambio o la ampliación emitido por el Titular o su Representante Legal.
B6	Cambio de proveedor del material del envase primario (Siempre y cuando no impliquen cambios en la composición de dichos materiales y se cumplan con las especificaciones aprobadas)	1) Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable. 2) Documento técnico que declare el cambio, razones para su implementación y fecha en que fue implementado emitido por el Titular.
B7	Cambio del tamaño del lote del granel, sin cambiar el nivel de escalado, hasta 10 veces el tamaño aprobado en el registro.	1) Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable. 2) Documento técnico que declare el cambio, razones para su implementación y fecha en que fue implementado emitido por el Titular.

8.3. MODIFICACIONES POST-REGISTRO AL PRINCIPIO ACTIVO QUE REQUIEREN APROBACION PREVIA DE LA AUTORIDAD REGULADORA.

N°	TIPO DE MODIFICACIÓN	REQUISITOS
C1	Cambio de razón social del fabricante	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio. 4) Documento legal que acredite el cambio debidamente legalizado o apostillado.

C2	Cambio del Fabricante	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación. 4) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo fabricante según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem 3.4 de la presente NTON. 5) Contrato con el nuevo fabricante o en su defecto el extracto relativo a las partes del contrato de fabricación, cuando aplique, en original o fotocopia autenticada o certificada del documento legalizado, que contenga al menos la siguiente información: a. Firmado por el titular y el fabricante en forma conjunta o por separado. b. Compromiso de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. c. Establecer las condiciones de fabricación, acondicionamiento, análisis, cuando aplique, o cualquier otra gestión técnica relacionada con estos. d. Debe describir el manejo del material de acondicionamiento, material a granel y producto terminado y en el caso que sean rechazados. e. Permitir el ingreso del contratante a las instalaciones del contratista (contratado) para auditorías. f. Permitir el ingreso del contratista (contratado) a las instalaciones del contratante. g. Listar cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato. 6) Descripción del proceso de fabricación y/o controles del proceso actualizados si aplica. Caso contrario adjuntar declaración jurada expresando que se mantiene el mismo proceso de fabricación y/o controles de proceso. 7) Descripción del sistema de identificación de lotes. 8) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS. 9) Resultados de la evaluación comparativas de al menos tres (3) lotes de Producto final elaborado con el nuevo fabricante con respecto al aprobado.
C3	Cambio del Banco Maestro de células y Banco de células de trabajo.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación. 4) Resultados comparativos entre el lote anterior y el nuevo lote de Banco maestro y/o trabajo. 5) Certificado Analítico del Banco maestro y/o trabajo.
C4	Cambio o Actualización de los métodos de caracterización del Principio activo	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación. 4) Descripción completa de los métodos utilizados para la caracterización del Principio activo.
C5	Cambio del Proceso de Fabricación y/o controles del proceso.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación. 4) Descripción del proceso de fabricación y/o controles del proceso actualizados. 5) Validación del proceso de fabricación actualizado. 6) Método para el Control de los procesos actualizados con sus respectivas validaciones, si aplica. 7) Evaluación comparativa de los resultados analíticos de al menos tres (3) lotes de Producto final elaborado con el nuevo proceso con respecto al aprobado.

C6	Cambio o actualización de las Especificaciones	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación. 4) Nuevas especificaciones de calidad, acompañada de una tabla comparativa de las especificaciones actuales y propuestas. 5) Nuevos métodos actualizados o copias de los métodos oficiales con su respectiva validación, si aplica.
C7	Cambio o actualización de los métodos de análisis.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación. 4) Descripción completa de los métodos de análisis actualizados. 5) Validación de los métodos analíticos actualizados. 6) Justificación que respalde el cambio.
C8	Cambio del Material del empaque Primario o sistema de envase-cierre	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación. 4) Descripción del sistema de envase-cierre actualizado. 5) Informe del estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS.
C9	Cambio en el periodo de vida útil y condiciones de almacenamiento.	1) Comprobante de pago. 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación. 4) Informe del estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS.

ANEXO G
Requisitos de Liberación de Lote de Hemoderivados.
(NORMATIVO)

La información para la liberación de lotes de Hemoderivados de Uso Humano, se realiza de conformidad a lo establecido en las recomendaciones de la WHO Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives. WHO Technical Report Series No. 840, Annex 2 (Adopted by ECBS 1992). Series de Reportes Técnico No. 840 1994. Anexo 2 Guía Requerimientos para la recolección, procesamiento y control de calidad de la sangre, componentes de la sangre y derivados del plasma.

Para lo cual se debe presentar lo siguiente:

1. Formato de Solicitud: para solicitar la liberación de lote de hemoderivados debe de llenarse el formato de solicitud establecido en el Sistema Karplus o en su defecto el formulario de solicitud para la Exención del proceso de liberación de lote de hemoderivados para lo cual el profesional responsable generará dicho formulario en original y copia debidamente firmado y sellado. En caso de requerir verificación de la calidad por el Departamento Laboratorio de Control de Calidad, debe generar el referido formulario en original y dos (2) copias debidamente firmados y sellados.

2. Certificado de Liberación de Lote del País de origen del Hemoderivado: corresponde al certificado de liberación de lote del país de origen del Hemoderivado (importados), emitido por la Autoridad sanitaria encargada de la liberación de dichos productos. En caso de hemoderivados nacionales previo a la comercialización de este, la Dirección de Farmacia emitirá el certificado de liberación de cada lote. El certificado deberá corresponder al lote declarado en la solicitud de liberación de lote del hemoderivado.

3. Protocolo resumido de producción que debe incluir:

3.1 Control de calidad en proceso (detallado).

3.2 Información general del lote.

3.3 Información detallada de fabricación de producto intermedio (fraccionamiento), incluyendo los controles realizados.

3.4 Información referente a los materiales de partida, donde deben estar los certificados de los pools de plasma emitidos por la autoridad del país de origen (si el país no los emite, deben enviar el documento donde lo aclare), las pruebas realizadas a los pools incluidos marcadores virales.

3.5 Información referente a la inactivación viral.

3.6 Información detallada de la potencia del producto que incluya los estándares utilizados, los resultados individuales de cada montaje del producto y del estándar, el análisis estadístico realizado (reporte de líneas paralelas), el método utilizado.

3.7 Información sobre el granel final incluidos controles realizados.

4. Muestra de lote a liberar (cuando aplique).

4.1 El número de muestras para comprobación de la calidad y liberación de lote de Hemoderivados de Uso Humano, que se presentarán en el Departamento de Laboratorio de Control de Calidad son las siguientes:

Tipo de Hemoderivado	Cantidad de muestras requeridas
Factores de coagulación	10 unidades
Inmunoglobulinas y Albuminas	Volumen menor a 50 ml: 10 unidades
	Volumen mayor o igual a 50 ml: 8 unidades

-fin-

**MINISTERIO DE ECONOMÍA FAMILIAR,
COMUNITARIA, COOPERATIVA Y ASOCIATIVA**

Reg. 3232 - M. 56984753/86964604 - Valor C\$ 190.00

CONVOCATORIA

Licitación Selectiva No. LS-BIENES 11-10-2020

**“ADQUISICIÓN DE EQUIPAMIENTO Y EQUIPO DE CAMPO
COMPLEMENTARIO PARA PROMOTORES DE INSEMINACIÓN”**

La División de Adquisiciones del Ministerio de Economía Familiar, Comunitaria, Cooperativa y Asociativa (MEFCCA), a cargo de realizar el procedimiento de contratación bajo la modalidad de Licitación Selectiva, invita a las personas naturales o jurídicas inscritas en el Registro de Proveedores, administrado por la Dirección General de Contrataciones del Estado, a presentar ofertas para “ADQUISICIÓN DE EQUIPAMIENTO Y EQUIPO DE CAMPO COMPLEMENTARIO PARA PROMOTORES DE INSEMINACIÓN” a ser entregados en la Oficina de Suministros del MEFCCA, Sede Central, los que serán financiada en el marco del Programa Apoyo a la Cadena de Valor Ganadera en Nicaragua (Programa BOVINOS) con fondos provenientes de la Unión Europea (UE), la Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID) y el Gobierno de Reconciliación y Unidad Nacional (GRUN), ejecutado bajo cooperación delegada de la AECID, en el marco del Convenio de Financiación DCI-ALA/2014/035-924, el Convenio de Delegación de la Unión Europea LA/2016/380-238 y la Resolución de Concesión de Subvención 2017/SPE/0000400001 para el MEFCCA. Las personas oferentes extranjeras presentarán certificado de inscripción como Proveedores para formalizar el contrato.

El presupuesto base de la licitación es el siguiente:

Lote	Descripciones General de los bienes	Unidad de Medida	Cantidad	Precio Base en Dólares US\$ (Sin 15% de IVA)
1	Termo	Unidad	27	28,890.00
2	Mochila	Unidad	30	3,000.00
3	Refrigerador	Unidad	10	5,764.60
TOTAL DOLARES (SIN 15% de IVA)				37,654.60
TREINTA Y SIETE MIL SEISCIENTOS CINCUENTA Y CUATRO DOLARES CON 60/100				
IMPORTANTE: Esta cifra representa el presupuesto máximo por ítem, que determinará el rechazo por ítem de cualquier oferta por monto superior.				

La normas y procedimientos contenidas en el Pliego de Bases y Condiciones de la Licitación se fundamentan en el Reglamento Operativo del Programa BOVINOS, la Ley No. 737, "Ley de Contrataciones Administrativas del Sector Público" y Decreto No. 75-2010 "Reglamento General".

Las personas oferentes podrán obtener el pliego de bases y condiciones en idioma español, pudiendo descargarlo del Portal Único Contratación www.nicaraguacompra.gob.ni. Si requieren obtenerlo en físico deberán solicitarlo en la División de Adquisiciones, ubicada en el MEFCCA Sede Central, kilómetro 8.5 carretera a Masaya, a partir del 12 al 25 de noviembre del año 2020 de las 08: a.m. a las 05:00 p.m.

La reunión de homologación del Pliego de Bases y Condiciones se realizará el 16 de noviembre del año 2020 a las 10:00 a.m. en las oficinas del Programa BOVINOS, ubicadas en el Ministerio de Economía Familiar Comunitaria, Cooperativa y Asociativa (MEFCCA), kilómetro 8 ½ carretera a Masaya, frente al MAG.

La oferta deberá entregarse en idioma español en la División de Adquisiciones del Ministerio de Economía Familiar Comunitaria Cooperativa y Asociativa (MEFCCA), ubicadas en el kilómetro 8 ½ carretera a Masaya, frente al MAG, a más tardar a las 10:00 am del 25 de noviembre del año dos mil veinte. Las ofertas entregadas después de la hora indicada serán declaradas tardías y devueltas sin abrir.

La oferta debe incluir una Garantía de Seriedad de Oferta por un monto de 1% sobre el valor total de la misma (sin 15% de IVA). Ninguna persona oferente podrá retirar, modificar o sustituir su oferta una vez vencido el plazo de presentación, si lo hiciera se ejecutará la garantía/fianza de seriedad (Art. 66 LCASP y 87 literal n) del RG).

Las ofertas serán abiertas a las 10:20 am del 25 de noviembre del año dos mil veinte en la oficina del programa BOVINOS, del Ministerio de Economía Familiar Comunitaria Cooperativa y Asociativa (MEFCCA), ubicadas en el kilómetro 8 ½ carretera a Masaya, frente al MAG, en presencia de los Representantes del Contratante, designados para tal efecto, de las personas oferentes o sus representantes legales y de cualquier otro interesado que desee asistir.

Managua, 12 de noviembre de 2020 (f) **Marta Gioconda Blanco Pérez**, Responsable de la División de Adquisiciones Ministerio de Economía Familiar, Comunitaria, Cooperativa y Asociativa (MEFCCA).

INSTITUTO NICARAGÜENSE DE CULTURA

Reg. 3225 - M. 56962689 - Valor C\$ 95.00

AVISO

El Instituto Nicaragüense de Cultura (INC), hace del conocimiento de la ciudadanía en general y a las personas naturales y jurídicas en particular, inscritas como proveedores

del estado, que al tenor de lo expresado en el Art.20 de la Ley No.737 "Ley de Contrataciones Administrativas del Sector Público", que se están iniciando los procedimientos de la Licitación Selectiva 2 2020: "**HABILITACIÓN DEL MUSEO NACIONAL DE LA DANZA "ALEJANDRO CUADRA" EN EL CENTRO CULTURAL ANTIGUO GRAN HOTEL DE MANAGUA**", el Pliego de Bases y Condiciones que contiene toda la información al respecto, se encuentra publicado en el Portal Electrónico www.nicaraguacompra.gob.ni.

(f) Lic. Armando Rivera Cruz, Coordinador de Adquisiciones Instituto Nicaragüense de Cultura.

EMPRESA NICARAGÜENSE DE ELECTRICIDAD

Reg. 3230 - M. 56842568 - Valor C\$ 190.00

AVISO DE PUBLICACIÓN LICITACIÓN SELECTIVA

La Empresa Nicaragüense de Electricidad-ENEL, comunica a todos los proveedores inscritos en el Registro de Proveedores del Estado, que a partir del 12 de noviembre del 2020 estará disponible en la página Web del SISCAE: www.nicaraguacompra.gob.ni, el Pliego de Bases y Condiciones de la Licitación Selectiva N°015/LS-14/ENEL-2020 "**Adquisición de Vehículos de Motor**", conforme lo establecido en el Arto 98 del Reglamento de la Ley N° 737, "Ley de Contrataciones Administrativas del Sector Público".

Managua, 09 de noviembre del año 2020. (f) Lic. **Azucena Obando Ch.**, Directora de Adquisiciones Empresa Nicaragüense de Electricidad ENEL.

2-1

CONTRALORÍA GENERAL DE LA REPÚBLICA

Reg. 3143 - M. 56281830 - Valor C\$ 285.00

EDICTO

CÍTESE a la Lic. **María Guillermina Obregón Irigoyen**, Ex Vice Gerente Comercial de la Empresa Nicaragüense de Acueductos y Alcantarillados Sanitarios (ENACAL), para que comparezca a la Contraloría General de la República, a fin de darle a conocer las diligencias que se están practicando en la Auditoría Financiera y de Cumplimiento al Ejecución Presupuestaria de esa Empresa Estatal por el periodo del 1 de enero al 31 de diciembre del año 2019. Publíquese el presente edicto tres veces, con intervalo de cinco días hábiles. Managua 27 de octubre 2020. (f) **Pablo Alirio Rubí Garrido**, Asesor de la Calidad Legal CONTRALORÍA GENERAL DE LA REPÚBLICA.

3-2

BANCO CENTRAL DE NICARAGUA

Reg. 3228 - M. 56940960 - Valor C\$ 95.00

**GERENCIA DE ADQUISICIONES
AVISO DE LICITACIÓN EN
LA GACETA DIARIO OFICIAL**

El Banco Central de Nicaragua (BCN), en cumplimiento al artículo 33, de la Ley No 737 "Ley de Contrataciones Administrativas del Sector Público" y artículo 98 del Decreto No. 75-2010, Reglamento General a la Ley No. 737, "Ley de Contrataciones Administrativas del Sector Público", invita a los Proveedores del Estado y público en general, a participar en el proceso de **Licitación Selectiva No. BCN-20-57-20, "Suministro de combustible"**, para la flota vehicular, a fin de garantizar las actividades operativas y administrativas del BCN.

El pliego de bases y condiciones (PBC), será publicado y estará disponible a partir del día 12 de noviembre de 2020, en el portal www.nicaraguacompra.gob.ni y en la página WEB del BCN: www.bcn.gob.ni.

El pliego de bases y condiciones, podrán adquirirlo a un costo total de C\$100.00 (cien córdobas netos), pago no reembolsable durante el periodo del 12 de noviembre de 2020 hasta un (1) día antes de la recepción de las ofertas y deberán de realizar un depósito en BANPRO al número de cuenta 10023306008277, posterior presentarse a la Gerencia de Adquisiciones del Banco Central de Nicaragua en horario de 8:30 a.m. a 3:00 p.m., con la minuta original del depósito con el fin de retirar el documento de licitación.

Esta adquisición será financiada con fondos propios del Banco Central de Nicaragua.

Managua, 06 de noviembre de 2020. (f) Ericka del Carmen Gonzalez Castillo, Especialista en Adquisiciones I.

BANCO DE FOMENTO A LA PRODUCCIÓN

Reg. 3221 - M. 56711525 - Valor C\$ 95.00

AVISO DE LICITACIÓN**Licitación Selectiva**

N° LS/005/BFP-2020/Servicios

**"Mantenimiento a Unidades
de Aires Acondicionados de Casa Matriz y
Centros de Negocios BFP"**

El Banco de Fomento a la Producción (BFP), en cumplimiento al artículo 33 de la Ley N°737 "Ley de Contrataciones Administrativas del Sector Público" y artículo 98 del Decreto N°75-2010 "Reglamento General a la Ley N°737 LCASP", invita a las personas naturales o jurídicas inscritas en el Registro de Proveedores,

administrado por la Dirección General de Contrataciones del Estado, a participar en la **Licitación Selectiva N°LS/005/BFP-2020 "Mantenimiento a Unidades de Aires Acondicionados de Casa Matriz y Centros de Negocios BFP"**, financiada con fondos propios.

El pliego de bases y condiciones (PBC), será publicado y estará disponible a partir del día 11 de noviembre de 2020 en el portal www.nicaraguacompra.gob.ni y en la página web de BFP: www.bfp.gob.ni.

Para obtener el pliego de bases y condiciones de la presente licitación, los oferentes interesados, pueden descargarlo (gratuitamente) del Portal Único de Contratación www.nicaraguacompra.gob.ni. Si requieren obtenerlo en físico deberán solicitarlo en la unidad de adquisiciones del BFP, ubicadas de la Rotonda Ruben Dario (Metrocentro) 600 Mts al Este, del 11 al 19 de noviembre/20 de 8:30 a 4:30 PM, previo pago no reembolsable de C\$100.00 (cien córdobas netos) en la caja de BFP.

(f) Lic. Xavier Enoc Montes Viscay. Jefe Unidad de Adquisiciones.

2-2

SECCIÓN JUDICIAL

Reg. 3133 - M. 56276403 - Valor C\$ 285.00

EDICTO

Número de Asunto: 000323-ORR2-2020-CO

Número de Asunto Principal: 000323-ORR2-2020-CO

Número de Asunto Antiguo:

Juzgado Distrito Civil Oral de Rivas Circunscripción Sur. Doce de octubre de dos mil veinte. Las once y nueve minutos de la mañana.-

La señora BLANCA IVANIA ESPINOZA CHAMORRO, mayor de edad, soltera, Licenciada en Criminología, con cédula de identidad número: 561-280784-0002J, con domicilio en Rivas, solicita ser declarado heredero universal de todos los bienes, derechos y acciones a su que muerte dejara el señor ALEJANDRO ALBERTO ESPINOZA SELVA (Q.E.P.D). Específicamente de los bienes muebles consistentes en: 1.- PLACA: RI-11950; VEHICULO: CAMIONETA; MARCA: HONDA; MODELO: CRV LX AT 4X2; TIPO: ST/WAGON; COLOR: BLANCO; MOTOR: K24Z13740359, CHASIS: JHLRE38309C200062; VIN: NO TIENE; GRAVAMEN: NINGUNO; PASAJEROS: 5; COMBUSTIBLE; GASOLINA; TONELAJE: 0; AÑO: 2009; USO: PARTICULAR; CILINDROS: 4; SERVICIO: PRIVADO. 2).- PLACA: RI 085; VEHICULO: AUTOBUS; MARCA: INTERNACIONAL; MODELO: S- 1800; COLOR: BLANCO/ CELESTE; CHASIS: KH631516; MOTOR: 362GM2U047354; VIN: 1HVLPCFP3KH631516. 3.-Derechos y acciones en la COOPERATIVA DE TRANSPORTE NICARAO DEL

SUR, R.L. COTRANISUR, R.L. con el AVAL de asociado N° 4, según certificado de MINISTERIO DE ECONOMIA. Publíquese por edictos tres veces, con intervalo de cinco días en un periódico de circulación nacional, para que quien se crea con igual o mejor derecho comparezca a oponerse al juzgado dentro de treinta días a partir de la última publicación. Dado en el Juzgado Distrito Civil Oral de Rivas Circunscripción Sur en la ciudad de RIVAS, a las once y siete minutos de la mañana, del catorce de octubre de dos mil veinte. (f) DRA. YESSICA CONCEPCIÓN CASTRO BONILLA, Juzgado Distrito Civil Oral de Rivas Circunscripción Sur. (f) Secretario Judicial ESJEMUBA.

3-2

Reg. 3127 - M. 56264885 - Valor C\$ 435.00

EDICTO

Número de Asunto: 000735-ORR1-2020-CO

Número de Asunto Principal: 000735-ORR1-2020-CO

Juzgado Local Civil Oral de Granada Circunscripción Sur. Quince de octubre de dos mil veinte. Las diez y treinta y uno minutos de la mañana.

La señora Dalia Catalina Olivas Pineda, solicita ser declarada heredera universal de todos los bienes, derechos y acciones que a su muerte dejaran su esposo el señor Santos Leonel López López (q.e.p.d) en especial un bien inmueble rural ubicado en la Dirección Comarca Malacatoya del Departamento de Granada la que se encuentra comprendida dentro de los siguientes linderos: Norte: colinda con Gustavo Miranda, Sur: Colinda con Cruz Cordonero y Tomas Gaitán, Este: Santos López, Oeste: Gustavo Miranda, la que se encuentra inscrita bajo el número Finca: treinta y cuatro mil trescientos(34,300), Tomo: Quinientos cuarenta y uno (541), folio: ciento dos (102), Asiento: primero(1ro), Sección de Derechos Reales, Libro de Propiedades del Registro Público de la Propiedad Inmueble y Mercantil del Departamento de Granada. Por lo que la señora Dalia Catalina Olivas Pineda, solicita ser declarada como única y heredera de todos los bienes, derechos y acciones que al morir dejara el señor Santo Leonel López López (q.e.p.d) y en especial del inmueble antes descrito. Publíquese por edictos tres veces, con intervalo de cinco días en un periódico de circulación nacional, para que quien se crea con igual o mejor derecho comparezca a oponerse al juzgado dentro de treinta días a partir de la última publicación.

Dado en el Juzgado Local Civil Oral de Granada Circunscripción Sur en la ciudad de GRANADA, a las diez y treinta y uno minutos de la mañana del día quince de octubre de dos mil veinte. (f) Jueza (f) MACAGUMO.

3-2

Reg. 3116 - M. 56132055 - Valor C\$ 285.00

EDICTO

Numero de Asunto: 005750-ORM4-2020-CO

La señora Doriz de los Ángeles Medrano, en calidad de Conyugue sobreviviente (porción marital), y Kenia Carolina, Jessica del Carmen, Ericka Vanessa, Tania Elisa, Katerin de los Ángeles y Cristiana Esther todos Obando Medrano, en calidad de hijos. Solicitan ser declarados Heredero de todos los derechos, bienes y Obligaciones que al morir dejara el señor Roberto Antonio Obando López (q.e.p.d). Publíquese por edictos tres veces, con intervalo de cinco días en un periódico de Circulación nacional, para que quien se crea con igual o mejor derecho comparezca a oponerse al juzgado dentro de treinta días a partir de la última publicación. Dado en el Juzgado Décimo Distrito Civil Oral Circunscripción Managua en la ciudad de MANAGUA, a las nueve y veintiseis minutos de la mañana del doce de octubre de dos mil veinte.

(f) Jueza Jeannette Muñoz Gutiérrez, Juzgado Décimo Distrito Civil Oral de la Circunscripción Managua. (f) TADESULE Secretaria.

3-2

Reg. 3147 - M. 56346966 - Valor C\$ 1,305.00

Numero de Asunto: 000921-ORS1-2020-CO

EDICTO

La Licenciada Maryam Esperanza Salazar Medina, conocida como Maryam Salazar de Pereira, solicita ser declarada heredera universal de todos los bienes, derechos y acciones que a su muerte dejara el señor Ernesto Pereira Lanuza (q.e.p.d). Específicamente de los bienes los siguientes: A.- Propiedad Urbana ubicado en el Barrio Juno Rodríguez y Urania Zelaya, de esta ciudad, que consiste en un lote de terreno que mide Setecientos siete punto cero seis metros cuadrados, linda dentro de los siguientes linderos Costado Oriental: Avenida en medio con Amparo Salinas, Costado Occidental: Maria Teresa Lanuza, Costado Norte: Lote de terreno propiedad de Maryam Salazar de Pereira y Costado Sur: Jorge Castillo, Sergio Altamirano y María del Rosario Rivera, según consta en testimonio de escritura pública número 634 de compra venta autorizada en la ciudad de Estelí a las cuatro de la tarde el día veinte de noviembre del año mil novecientos ochenta y cinco ante los oficios notariales del Licenciado Víctor Hugo Ubau Torres, inscrita bajo el número 13,533, Asiento 8°, Folios 47, del Tomo XXXI, Sección de Derechos Reales, del Libro de Propiedades del Registro Público de la Propiedad de Estelí. B.- Parte indivisa de una propiedad que mide veinte varas y dos tercias de frente por cincuenta y dos varas de fondo, ubicado en esta ciudad de Estelí, dirección de Gasolinera Petronic El Carmen una cuadra y media al norte, en el Barrio Juno Rodríguez y Urania Zelaya, de esta ciudad linda dentro de los Norte: Olivia Valenzuela de Téllez, Sur: José María Téllez, Este: Sucesión de Tomasa Toruño y Oeste: Mediando calle Pedro Antonio Ruiz, según consta en testimonio de escritura pública número 46 de compra venta autorizada en la ciudad de Estelí a las ocho de la mañana el día dieciocho de mayo del año mil novecientos sesenta y cinco ante los oficios notariales del

Licenciado Uriel Morales Arguello, inscrita bajo el número 12,572, Asiento 3º, Folios 98, del Tomo 596, Sección de Derechos Reales, del Libro de Propiedades del Registro Público de la Propiedad de Estelí, Certificación de sentencia número 68-2009, de declaratoria de herederos dictada el día veintinueve de septiembre del año dos mil nueve a las diez y veinticinco minutos de la mañana por el Doctor Oscar Aquiles Castillo Bustamante, Juez de Distrito Civil de Estelí, inscrita bajo el número 6648, página 49-50, del Tomo 19, del Libro de Personas del Registro Público de la Propiedad de Estelí, transcrita bajo el número 12,572, Asiento 3º, Folios 98, del Tomo 596, Sección de Derechos Reales, del Libro de Propiedades del Registro Público de la Propiedad de Estelí y Testimonio de Escritura Pública Número Trescientos cuarenta y tres (343) compra venta, autorizada en la ciudad de Estelí, a las diez de la mañana del día diez de julio del año dos mil diez, ante los oficios notariales de la licenciada Maybelline Gysel López Martínez, la que no se encuentra inscrita pero si sus antecedentes antes descritos C.- Lote de terreno ubicado en el sitio San Roque, de este Departamento, que consiste en un lote de terreno que mide Treinta y seis manzanas, aunque materialmente tiene cuarenta manzanas, linda dentro de los siguientes linderos Norte: Ignacio Peralta, Sur: Alejandro Briones, Este: Sucesión de Doroteo Huete y Oeste: Camino en medio Julio Guevara Rayo, según consta en testimonio de escritura pública número 411 de compra venta autorizada en la ciudad de Estelí a las once y quince minutos de la mañana el día treinta y uno de octubre del año mil novecientos noventa y cuatro ante los oficios notariales del Licenciado Arnulfo Barrantes Morazán, inscrita bajo el número 18,463, Asiento 2º, Folios 203, del Tomo VIII, Sección de Derechos Reales, del Libro de Propiedades del Registro Público de la Propiedad de Estelí.- D.- Lote de terreno ubicado en el sitio San Roque, de este Departamento, que consiste en un lote de terreno que mide Cincuenta manzanas y un área catastral de cuarenta y tres hectáreas y siete mil seiscientos metros cuadrados, linda dentro de los siguientes linderos Norte: Alejandro Briones, Sur: Inocente Arcia, Este: Julio Guevara Rayo y Oeste: Sucesión de Leonardo Gutiérrez, según consta en testimonio de escritura pública número 411 de compra venta autorizada en la ciudad de Estelí a las once y quince minutos de la mañana el día treinta y uno de octubre del año mil novecientos noventa y cuatro ante los oficios notariales del Licenciado Arnulfo Barrantes Morazán, inscrita bajo el número 13,471, Asiento 6º, Folios 3, del Tomo VIII, Sección de Derechos Reales, del Libro de Propiedades del Registro Público de la Propiedad de Estelí.- E.- Lote de terreno ubicado en el sitio San Roque, de este Departamento, que consiste en un lote de terreno que mide Treinta manzanas, linda dentro de los siguientes linderos Norte: Etanislao Valdivia, Sur: Roberto Montenegro y Agapito Centeno, Este: Etanislao Valdivia e Inocente Arce y Oeste: Julio Guevara Rayo, según consta en testimonio de escritura pública número 411 de compra venta autorizada en la ciudad de Estelí a las once y quince minutos de la mañana el día treinta y uno de octubre del año mil novecientos noventa y cuatro, ante los oficios notariales del Licenciado Arnulfo Barrantes Morazán, inscrita bajo el número 22,491, Asiento 3º, Folios 22, del Tomo VIII, Sección de Derechos Reales, del Libro de Propiedades del Registro

Público de la Propiedad de Estelí. F.- Lote de terreno ubicado en el sitio San Roque, de este Departamento, que consiste en un lote de terreno que mide Once manzanas, linda dentro de los siguientes linderos Norte: Isidra Herrera Ubeda, Sur: Julio Cesar Guevara Rayo, Este: Inocente Bravo y Oeste: Julio Guevara Rayo, según consta en testimonio de escritura pública número 411 de compra venta autorizada en la ciudad de Estelí a las once y quince minutos de la mañana el día treinta y uno de octubre del año mil novecientos noventa y cuatro ante los oficios notariales del Licenciado Arnulfo Barrantes Morazán, inscrita bajo el número 22,492, Asiento 3º, Folios 23, del Tomo VIII, Sección de Derechos Reales, del Libro de Propiedades del Registro Público de la Propiedad de Estelí. G.- Finca rústica ubicado en Paraje Plan Grande del sitio San Roque, de este Departamento, que consiste en un lote de terreno que mide Cuatro manzanas, linda dentro de los siguientes linderos Oriente: Julio Guevara, Poniente: Felipe Ubeda, Norte: Blas Arturo Gutiérrez y Sur: Nasaria Arcia Huete, según consta en testimonio de escritura pública número 172 de compra venta autorizada en la ciudad de Estelí a las once y quince minutos de la mañana el día tres de mayo del año mil novecientos noventa y cinco, ante los oficios notariales del Licenciado Noel Danilo Torres Rodríguez, inscrita bajo el número 19,865, Asiento 3º, Folios 158-159, del Tomo CVIII, Sección de Derechos Reales, del Libro de Propiedades del Registro Público de la Propiedad de Estelí. H.- Finca rústica ubicado en sitio San Roque, de este Departamento, que consiste en un lote de terreno que mide Sesenta y seis manzanas, linda dentro de los siguientes linderos Norte: Blas Gutiérrez y Felicitá Gutiérrez, Sur: Alejandro Briones Arcia, Este: Julio Guevara Rayo y Sebastiana Gutiérrez de Picado y Oeste: Angel Guevara, según consta en testimonio de escritura pública número 58 de compra venta autorizada en la ciudad de Estelí a las ocho y treinta minutos de la mañana, el día veintinueve de marzo del año dos mil tres ante los oficios notariales del Licenciado Noel Danilo Torres Rodríguez, inscrita bajo el número 20,603, Asiento 7º, Folios 39-40, del Tomo CXXXVI, Sección de Derechos Reales, del Libro de Propiedades del Registro Público de la Propiedad de Estelí. I.- Una camioneta marca MITSUBISHI, MODELO: N/R D/CABINA, PLACA: ES-08892, COLOR: BLANCO, MOTOR: 4D56-JQ1616, CHASIS: JMYJNK340XP001079, AÑO: 1999, PASAJEROS: 5, CILINDROS: 4, COMBUSTIBLE: DIESEL, USO: PARTICULAR, SERVICIO: PRIVADO, lo que consta en circulación vehicular número B862524-, emitida el treinta de noviembre del año dos mil siete por el Ministerio de Gobernación, Policía Nacional. J.- Un arma de fuego MARCA: WINCHESTER, CALIBRE: 12, SERIE: ES 7458-05, TIPO: ESCOPETA, la que consta en licencia de arma de fuego número B2829412, emitida el dos de julio del año dos mil quince por el Ministerio de Gobernación, Policía Nacional. K.- Un arma de fuego MARCA: RUBY, CALIBRE: 9, SERIE: 5181, TIPO: PISTOLA, la que consta en licencia de arma de fuego número B3080951, emitida el diez de agosto del año dos mil dieciocho por el Ministerio de Gobernación, Policía Nacional.

Publiquese por edictos tres veces, con intervalo de cinco días en un periódico de circulación nacional, para que

quien se crea con igual o mejor derecho comparezca a oponerse al juzgado dentro de treinta días a partir de la última publicación.

Dado en el Juzgado Distrito Civil Oral de Estelí Circunscripción Las Segovias en la ciudad de Estelí, a las once y tres minutos de la mañana del catorce de octubre de dos mil veinte. (f) Juez (f) Secretario **EDARRORI**.

3-2

Reg. 3148 - M. 56333023 - Valor C\$ 435.00

EDICTO

JUZGADO PRIMERO CIVIL DE DISTRITO DE ORALIDAD DE MASAYA.- CINCO DE OCTUBRE DEL AÑO DOS MIL VEINTE.- LAS DIEZ Y VEINTE MINUTOS DE LA MAÑANA.- MSC BENJAMIN RUIZ URBINA.-

1.- LIC. JAIRO BARRIO CALONGE, en su calidad de Apoderado General Judicial de YAROSLAWA DE LOS ANGELES NOGUERA ROMERO, solicita se declare a su representada heredera de todos los bienes, derechos y acciones que al morir dejara el causante ORLANDO NOGUERA VEGA conocido también como ORLANDO NOGUERA, (Q.E.D.P) en especial: 1)FINCA URBANA, ubicada en Colonial Los Robles séptima etapa casa No. 176 con una área de 317.62Mts2 con los siguientes linderos particulares Norte colinda con Lote No.175, Sur colinda con lote No. 177, Este colinda con calle en medio y lote No. 08 y Oeste colinda con lote No. 203 e inscrito su dominio bajo Finca No 73598, Tomo No. 1254, Folio 117 Asiento 3ero del Libro de Propiedades, Sección de Derechos Reales, Columna de Inscripciones del Registro Público de la Propiedad Inmueble del departamento de Managua. 2.- Finca urbana ubicada en residencial Bello horizonte, tercera etapa casa No. I-III-14 con un área de 813.46Mts2 con los siguientes linderos particulares Norte: colinda con lotes No. 7 y 8 de la manzana I-3, Sur: colinda con calle en medio letra L, este: Colinda con lote No. 13 de la manzana I-3 y Oeste: colinda con lote No 15 de la manzana I-3, inscrito bajo Finca No. 63,663, Tomo 1042, Folio 256, Asiento 7mo del Libro de Propiedades, Sección de Derechos Reales, Columna de Inscripciones del Registro Público de la Propiedad Inmueble del departamento da Managua. 3) La mitad indivisa de una Finca urbana ubicada en el costado Norte de la Villa Bosco Monge, condominio Las Flores casa No. A3-BMasaya propiamente de la aguja 50 Vrs al Norte con un área de 219.70Mts2 con los siguientes linderos particulares, Norte: Colinda con lote No. A-3, Sur: Colinda con Lote No. A-2, Este: Colinda con avenida Las Flores en medio y Oeste: Colinda con lote de Carolina García e Inscrito su dominio bajo Finca No. 75.762, Tomo 582, Folio 292, Asiento 1ero, Libro de Propiedades, Sección de Derechos Reales, Columna de Inscripciones del Registro Público de la Propiedad Inmueble del departamento de Managua. Publíquese por edictos, tres veces, con intervalo de cinco días, en un periódico de circulación nacional, para que quien se crea con igual o mejor derecho comparezca a oponerse al Juzgado Primero Civil de Distrito de Oralidad

de Masaya dentro de treinta días a partir de la última publicación. Dentro del Expediente Judicial No. 0224-0416-20Co.-

Dado en el JUZGADO PRIMERO CIVIL DE DISTRITO DE ORALIDAD DE MASAYA, en la ciudad de Masaya, cinco de octubre del año dos mil veinte.- (F) MSC BENJAMÍN RUIZ URBINA, JUEZ PRIMERO CIVIL DE DISTRITO DE ORALIDAD DE MASAYA.- (F) LIC. MARTHA CRISTINA SÁNCHEZ PAVON, SECRETARIA JUDICIAL.

3-2

Reg. 3128 - M. 56250543- Valor C\$ 285.00

EDICTO

CITese a la señora DARISSA GABRIELA MIRANDA HERNANDEZ por medio de edictos el que se publicará por tres veces en un diario en circulación nacional con intervalo de dos días consecutivos entre cada anuncio, a fin de que comparezca en el término de cinco días después de publicados dichos edictos, ante este despacho judicial a personarse en el proceso identificado con el numero 006240-ORM5-2020-FM incoado en el Juzgado Cuarto Distrito de Familia (oralidad) de la Circunscripción Managua, bajo apercibimiento que de no comparecer en el término señalado se le nombrará Defensor Público de la Unidad de Familia quien ejercerá su representación, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 176 Y 515 CF.-

Dado en el Juzgado Cuarto Distrito de Familia (oralidad) de la Circunscripción Managua, a las once y diez minutos de la mañana, del trece de octubre de dos mil veinte. (f) JUEZ JOSE RAMON BARBERENA RAMIREZ, Juzgado Cuarto Distrito de Familia (oralidad) de la Circunscripción Managua. (f) Secretario MAROLOCO.

3-3

Reg. 3215 - M. 56684781 - Valor C\$ 285.00

EDICTO.-

Juzgado Local Único de Diriomo, Rama Familia, Diriomo, veintidós de Octubre del dos mil veinte. Las ocho y cuarenta minutos de la mañana.-

Visto el escrito de demanda con acción de Pretensión de cuido, crianza y representación legal exclusiva, que en la vía común de familia presentada por Nidia Petrona López Pérez, en contra de Edwin Alberto Hernández López, admítase la misma por cumplir con los requisitos del arto. 174 y 501 de la Ley No. 870 CF; por ser el señor Edwin Alberto Hernández López, de domicilio desconocido, cítese por Edictos por tres días consecutivos los que deberá publicarse en un diario de circulación Nacional al demandado Edwin Alberto Hernández López, a fin de que se apersona en el

presente Juicio.- Notifíquese.- (f) KM Bendaña G. Juez (f) Gema Juárez. Sria.-

Dado en el Juzgado Local Único de Diriomo, a los veintidós días del mes de Octubre del año dos mil veinte.- (F) Lic. Karla María Bendaña Gómez.- Juez Local Único de Diriomo.-

3-2

Reg. 3203 - M. 56752421 - Valor C\$ 285.00

EDICTO

Por ser de domicilio desconocido CITESE al señor ABEL JOSE LOPEZ ROJAS por medio de edictos publicados por tres veces con intervalos de dos días en un diario de circulación nacional, a fin de que comparezca en el término de diez días después de publicados dichos edictos, ante este despacho judicial a personarse y contestar demanda en el proceso identificado con el número 000248-ORC6-2020-FM incoado en el juzgado Local Civil de Ciudad El Rama, bajo apercibimiento que de no comparecer en el término señalado se le nombrará Defensor Público de la Unidad de Familia quien ejercerá su representación, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 176 y 515CF.

Dado en el Juzgado Local Civil el Rama Circunscripción Central, a las once y treinta y ocho minutos de la mañana, del quince de octubre de dos mil veinte. (f) LIC. BERTHA RAQUEL BALMACEDA LOPEZ, JUEZA (f) LIC. JOHANA DEL SOCORRO LEIVA SOTO, SECRETARIA JOSOLESO.

3-1

UNIVERSIDADES

Reg. TP12785 - M.55398154 - Valor C\$ 95.00

CERTIFICACIÓN

El Suscrito Director de la Oficina de Registro de la UNAN-León, Certifica que a la página 265, tomo XXVIII, del Libro de Registro de Títulos de la Facultad de Ciencias de la Educación y Humanidades, que esta Oficina lleva a su cargo, se inscribió el Título que dice: "LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA-POR CUANTO:

IVANIA LORVELÍ OSEJO HERNÁNDEZ, ha cumplido con todos los requisitos establecidos por la Facultad de Ciencias de la Educación y Humanidades, **POR TANTO:** Le extiende el Título de Licenciada en Ciencias de la Educación mención Psicopedagogía, para que goce de los derechos y prerrogativas que legalmente se le conceden.

Dado en la ciudad de León, República de Nicaragua, a los trece días del mes de febrero de dos mil veinte. El Rector de la Universidad, FMVE. El Secretario General, F Valladares."

Es conforme. León, 13 de febrero de 2020. (f) Lic. Teresa

Rivas Pineda, Director de Registro, UNAN-LEÓN.

Reg. TP12786 - M.54968054 - Valor C\$ 95.00

CERTIFICACIÓN

El Suscrito Director de la Oficina de Registro de la UNAN-León, Certifica que a la página 173, tomo XXVIII, del Libro de Registro de Títulos de la Facultad de Ciencias de la Educación y Humanidades, que esta Oficina lleva a su cargo, se inscribió el Título que dice: "LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA-POR CUANTO:

ANGELA PASTORA HERNÁNDEZ CANALES, ha cumplido con todos los requisitos establecidos por la Facultad de Ciencias de la Educación y Humanidades, **POR TANTO:** Le extiende el Título de Licenciada en Ciencias de la Educación mención Ciencias Sociales, para que goce de los derechos y prerrogativas que legalmente se le conceden.

Dado en la ciudad de León, República de Nicaragua, a los trece días del mes de febrero de dos mil veinte. El Rector de la Universidad, FMVE. El Secretario General, F Valladares."

Es conforme. León, 13 de febrero de 2020. (f) Lic. Teresa Rivas Pineda, Director de Registro, UNAN-LEÓN.

Reg. TP12787 - M. 55867033 - Valor C\$ 95.00

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN

La suscrita Directora de la Dirección de Registro Académico Estudiantil y Estadística de la UNAN-Managua, certifica que en la página 63, tomo IX, del libro de Registro de Títulos de la Facultad Educación e Idiomas, que esta Dirección lleva a su cargo, se inscribió el Título que dice: "LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, MANAGUA - POR CUANTO:

STEFANIE MAYELA JARQUÍN HERNÁNDEZ, Natural de Nicaragua, con cédula de identidad 401-010897-0002D, ha cumplido con todos los requisitos académicos establecidos por el Consejo Universitario, **POR TANTO:** Le extiende el Título de: Profesora de Educación Media en Inglés. Este Certificado de Inscripción será publicado por su titular en la Gaceta Diario Oficial de la República de Nicaragua, para publicidad de los derechos y prerrogativas que legalmente le corresponden.

Dado en la ciudad de Managua, República de Nicaragua, a los veintidós días del mes de abril del dos mil veinte. La Rectora de la Universidad, Ramona Rodríguez Pérez. El Secretario General, Luis Alfredo Lobato Blanco".

Es conforme, Managua, 22 de abril del 2020. (f) Hilda María Gómez Lacayo, Directora.

Reg. TP12788 - M.55815280 - Valor C\$ 145.00

CERTIFICACIÓN

El suscrito Secretario General de la Universidad Americana (UAM) CERTIFICA que en el Libro Registro de Títulos de Pregrado Tomo XLI, del Departamento de Registro Académico rola con el número 066, en el folio 066, la inscripción del Título que íntegramente dice: "Número 066. Hay una foto en la parte superior derecha. La suscrita Directora de Registro Académico de la Universidad Americana procede a inscribir el Título que literalmente dice: "Hay un escudo de Nicaragua repujado LA UNIVERSIDAD AMERICANA. Hay un logo de la UAM en dorado Considerando que

JOE WILLIAMS THOMPSON RUIZ, ha cumplido con todos los requisitos académicos del plan de estudio de su carrera y en virtud de las potestades otorgadas por las leyes de la República de Nicaragua, **POR TANTO:** le extiende el Título de **Licenciado en Derecho**, para que goce de los derechos y prerrogativas que las leyes y reglamentos le conceden.

Dado en la ciudad de Managua, Nicaragua a los trece días del mes de octubre del año dos mil veinte. Firma ilegible. Martín Guevara Cano, Rector. Firma ilegible. Máster Ramón Armengol Román Gutiérrez, Secretario General. Hay un sello seco de la Rectoría impregnado en una estampa dorada.

Registrado con el número 066, Folio 066, Tomo XLI, del Libro de Registro de Títulos, Managua, Nicaragua 13 de octubre del año 2020." Es conforme con su original con el que fue debidamente cotejado, Managua trece días del mes de octubre del año dos mil veinte. Firma ilegible Máster Yanina Argüello Secretaria General Hay un sello."

Es conforme con su original con el que fue debidamente cotejado, Managua trece de octubre del año dos mil veinte. (f) Msc Ramón Armengol Román Gutiérrez. Secretaria General.

Reg. TP12789 - M. 55724581 - Valor C\$ 190.00

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN

La suscrita Directora de la Dirección de Registro Académico Estudiantil y Estadística de la UNAN-Managua, certifica que en la página 113, tomo X, del libro de Registro de Títulos de la Facultad Educación e Idiomas, que esta Dirección lleva a su cargo, se inscribió el Título que dice: **"LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, MANAGUA - POR CUANTO:**

VALESKA SUSETTE GALLEGOS GARCÍA, Natural de Nicaragua, con cédula de identidad 401-280995-0005H, ha cumplido con todos los requisitos académicos establecidos por el Consejo Universitario, **POR TANTO:** Le extiende el Título de **Licenciada en Pedagogía con Mención en Administración de la Educación**. Este Certificado de Inscripción será publicado por su titular en la Gaceta Diario Oficial de la República de Nicaragua, para publicidad de los derechos y prerrogativas que legalmente le corresponden.

Dado en la ciudad de Managua, República de Nicaragua,

a los veintinueve días del mes de mayo del dos mil veinte. La Rectora de la Universidad, Ramona Rodríguez Pérez. El Secretario General, Luis Alfredo Lobato Blanco".

Es conforme, Managua, 29 de mayo del 2020. (f) Hilda María Gómez Lacayo, Directora.

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN

La suscrita Directora de la Dirección de Registro Académico Estudiantil y Estadística de la UNAN-Managua, certifica que en la página 297, tomo IX, del libro de Registro de Títulos de la Facultad Educación e Idiomas, que esta Dirección lleva a su cargo, se inscribió el Título que dice: **"LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, MANAGUA - POR CUANTO:**

VALESKA SUSETTE GALLEGOS GARCÍA, Natural de Nicaragua, con cédula de identidad 401-280995-0005H, ha cumplido con todos los requisitos académicos establecidos por el Consejo Universitario, **POR TANTO:** Le extiende el Título de: **Técnica Superior en Pedagogía con Mención en Administración de la Educación**. Este Certificado de Inscripción será publicado por su titular en la Gaceta Diario Oficial de la República de Nicaragua, para publicidad de los derechos y prerrogativas que legalmente le corresponden.

Dado en la ciudad de Managua, República de Nicaragua, a los dieciséis días del mes de diciembre del dos mil diecinueve. La Rectora de la Universidad, Ramona Rodríguez Pérez. El Secretario General, Luis Alfredo Lobato Blanco".

Es conforme, Managua, 16 de diciembre del 2019. (f) Hilda María Gómez Lacayo, Directora.

Reg. TP12790 - M. 55853958 - Valor C\$ 95.00

CERTIFICACIÓN

El Suscrito Director de la Oficina de Registro de la UNAN-León, Certifica que a la página 331, tomo XIX, del Libro de Registro de Títulos de la Facultad de Ciencias Médicas, que esta Oficina lleva a su cargo, se inscribió el Título que dice: **"LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA-POR CUANTO:**

BLANCA AZUCENA MENDOZA RAMÍREZ, ha cumplido con todos los requisitos establecidos por la Facultad de Ciencias Médicas, **POR TANTO:** Le extiende el Título de **Técnico Superior en Enfermería Profesional**, para que goce de los derechos y prerrogativas que legalmente se le conceden.

Dado en la ciudad de León, República de Nicaragua, a los quince días del mes de julio de dos mil veinte. El Rector de la Universidad, FMVE. El Secretario General, F Valladares."

Es conforme. León, 15 de julio de 2020. (f) Lic. Teresa Rivas Pineda, Director de Registro, UNAN-LEÓN.