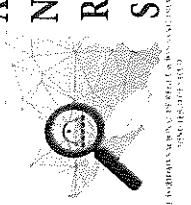


|                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                           |                   |                |                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>Gobierno de Reconstrucción<br>y Unidad Nacional<br><i>El Salvador, Adelante!</i><br>MINISTERIO DE SALUD | ASEGURAMIENTO SANITARIO                                                                                                                                                   |                   |                | <br>ANRS<br>Asociación Nacional de Reguladores de Salud |
|                                                                                                                                                                                                | AUTORIZACIONES                                                                                                                                                            |                   |                |                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                                                                | MODIFICACIONES                                                                                                                                                            |                   |                |                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                                                                | GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE<br>SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE<br>MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN<br>BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES |                   |                |                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                                                                | Código<br>M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                             | Versión<br>No. 00 | PÁGINA 1 DE 36 |                                                                                                                                          |

GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES DE  
MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO.  
PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES

|                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                  |                   |                |                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div><p>Gobierno de Recoleta<br/>y Unidad Nacional<br/><i>El Estado, al servicio</i></p></div> <div>MINISTERIO DE SALUD</div> | ASEGURAMIENTO SANITARIO                                                                                                                                          |                   |                | <div><div>ANRS</div><div><p>MINISTERIO DE SALUD<br/>NACIONAL DE REGISTRO DE PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES</p></div></div> |
|                                                                                                                                                                                                                  | AUTORIZACIONES                                                                                                                                                   |                   |                |                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                                  | MODIFICACIONES                                                                                                                                                   |                   |                |                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                                  | GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES |                   |                |                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                                  | Código<br>M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                    | Versión<br>No. 00 | PÁGINA 2 DE 36 |                                                                                                                                                                                                                           |

## INDICE

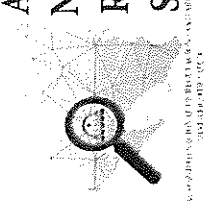
|                                                                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUCCIÓN.....                                                                                                                                                   | 3  |
| 1. OBJETIVO.....                                                                                                                                                    | 4  |
| 1.1 GENERAL.....                                                                                                                                                    | 4  |
| 1.2 ESPECÍFICOS.....                                                                                                                                                | 4  |
| 2. ALCANCE.....                                                                                                                                                     | 4  |
| 3. REQUISITOS PREVIOS.....                                                                                                                                          | 4  |
| 4. DEFINICIONES.....                                                                                                                                                | 5  |
| 5. SIGLAS.....                                                                                                                                                      | 6  |
| 6. BASE LEGAL.....                                                                                                                                                  | 6  |
| 7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....                                                                                                                                  | 8  |
| 8. CONTENIDO.....                                                                                                                                                   | 9  |
| 8.1 REQUISITOS PARA INGRESAR SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES.....           | 10 |
| 8.2 INFORMACIÓN A INCLUIR EN LA SOLICITUD DE MODIFICACION POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES.....            | 31 |
| 8.3 PASOS A SEGUIR PARA EL INGRESO DE LA SOLICITUD DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES..... | 31 |
| 8.4 PLAZO DE RESOLUCIÓN.....                                                                                                                                        | 34 |
| 8.5 APELACION A LA EVALUACION.....                                                                                                                                  | 34 |
| 8.6 OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN.....                                                                                                                                   | 34 |

INTRODUCCIÓN

La presentación de solicitudes de modificaciones post registro de medicamentos de uso humano, especialmente en el ámbito de productos de origen biológico y biosimilares, es un proceso crítico tanto para los fabricantes como para las autoridades regulatorias. Este proceso permite a los fabricantes actualizar, mejorar y adaptar sus productos de acuerdo con los avances científicos, las necesidades del mercado y los requisitos regulatorios en constante evolución.

La complejidad inherente de los productos biológicos y biosimilares requiere una comprensión profunda de los requisitos regulatorios y de los procedimientos específicos para la presentación de solicitudes de modificaciones post registro. Los fabricantes deben seguir pautas claras y detalladas para garantizar que las modificaciones propuestas se evalúen de manera adecuada y se implementen de manera segura y eficiente.

Esta guía ha sido diseñada como una herramienta fundamental para los profesionales farmacéuticos encargados de llevar a cabo los trámites de solicitud de modificaciones post registro de productos de origen biológico y biosimilares. Además, abordará los procedimientos, requisitos y mejores prácticas para la presentación de solicitudes de manera efectiva, en cumplimiento con los estándares regulatorios vigente. Al comprender a fondo este proceso, los profesionales estarán preparados para cumplir con los requisitos que implican.

|                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                         |                   |                |                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Gobierno de Reconciliación y Unidad Nacional<br/>22 de Agosto, 2023<br/>MINISTERIO DE SALUD</p> | <b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>                                                                                                                                          |                   |                |  <p>ANRS<br/>Asociación Nacional de Registradores Sanitarios</p> |
|                                                                                                                                                                                        | <b>AUTORIZACIONES</b>                                                                                                                                                   |                   |                |                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                        | <b>MODIFICACIONES</b>                                                                                                                                                   |                   |                |                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                        | <b>GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES</b> |                   |                |                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                        | Código<br>M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                           | Versión<br>No. 00 | PÁGINA 4 DE 36 |                                                                                                                                                   |

## 1. OBJETIVO

### 1.1 GENERAL

Establecer los requerimientos técnicos para la presentación de solicitudes de modificaciones post registro de Medicamentos de Uso Humano. Productos de origen biológico y biosimilares.

### 1.2 ESPECÍFICOS

- Presentar los requisitos establecidos para la solicitud de modificaciones post registro de Medicamentos de Uso Humano. Productos de origen biológico y biosimilares.
- Enumerar los pasos a seguir para el ingreso de la solicitud de modificaciones post registro de Medicamentos de Uso Humano. Productos de origen biológico y biosimilares.

## 2. ALCANCE

Abarca desde la obtención de los requisitos hasta la presentación de la solicitud de modificaciones post registro de Medicamentos de Uso Humano. Productos de origen biológico y biosimilares.

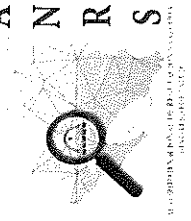
## 3. REQUISITOS PREVIOS

- Usuario y contraseña asignado al Usuario (Profesional Responsable) en el Sistema KARPLUS
- Licencia Sanitaria de Funcionamiento del Establecimiento vigente.
- Aceptación de Poder de Representación Legal, Profesional Responsable del Trámite y Comercialización a favor del Distribuidor.
- Copia del Recibo oficial de caja en concepto de Cancelación del monto para modificación o cambios posterior al registro sanitario de Medicamentos de Uso Humano.
- Copia del recibo oficial de caja en concepto de cancelación del pago de derecho de análisis para registro de medicamento de uso humano (cuando aplique).

- Vistos buenos emitidos por la Directora de Farmacia.

#### 4. DEFINICIONES

- **Acta de Pre-evaluación:** documento que contiene los requisitos a verificar según tipo de solicitud de conformidad a lo establecido en los Reglamentos Técnicos Centroamericanos vigentes.
- **Acta de cancelación:** documento que contiene las razones de no otorgamiento a la modificación post registro sanitario de Medicamentos de Uso Humano. Vacunas.
- **Certificado de Autorización:** documento que certifica la aprobación de la solicitud de modificación que cumple con los requisitos establecidos en la legislación vigente.
- **Certificado de Denieque:** documento que declara las objeciones realizadas a la solicitud de modificación que no cumple con requisitos establecidos en la legislación vigente.
- **Documentación:** información científico - técnico – legal que respalda la modificación solicitada.
- **Evaluación:** verificación de los documentos adjuntos en la solicitud de modificaciones post registro sanitario de Medicamentos de Uso Humano. Vacunas.
- **Expediente:** conjunto de documentos de carácter científico - técnico – legal requerida para la verificación de la modificación post registro de medicamentos de uso humano. Productos de origen biológico y biosimilares.
- **Número de Solicitud:** código alfanumérico que asigna el Sistema KARPLUS a la solicitud ingresada, el cual se genera según el tipo de producto seleccionado, año, mes y un consecutivo.
- **Rechazo:** objeciones realizadas a la documentación adjunta que no cumple con requisitos establecidos.
- **Sistema KARPLUS:** Sistema informático, que permite registrar, procesar, evaluar, almacenar información y realizar consultas de los diferentes trámites (tipo de solicitud y tipo de producto regulado), con la finalidad de reducir tiempos y agilizar trámites.

|                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                  |                   |                |                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Gobierno de Reconstrucción y Unidad Nacional<br/>El Pueblo Decide<br/>MINISTERIO DE SALUD</p> | ASEGURAMIENTO SANITARIO                                                                                                                                          |                   |                |  <p>ANRS<br/>Asesoría Normativa y Regulatoria Sanitaria</p> |
|                                                                                                                                                                                      | AUTORIZACIONES                                                                                                                                                   |                   |                |                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                                                                      | MODIFICACIONES                                                                                                                                                   |                   |                |                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                                                                      | GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES |                   |                |                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                                                                      | Código<br>M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                    | Versión<br>No. 00 | PÁGINA 6 DE 36 |                                                                                                                                              |

- **Tipo de Solicitud:** clasificación que identifica el trámite a realizar.

## 5. SIGLAS

**ANRS:** Autoridad Nacional de Regulación Sanitaria.

**DF:** Dirección de Farmacia.

**DRS:** Departamento de Registro Sanitario.

**DLCC:** Dirección de Laboratorio de Control de Calidad.

**MINSa:** Ministerio de Salud.

**PE:** Preevaluación

**NTON:** Norma Técnica Obligatoria Nicaragüense.

**ROC:** Recibo Oficial de Caja.

**RTCA:** Reglamento Técnico Centroamericano.

## 6. BASE LEGAL

- (06 de abril de 1998). Ley N° 292, "Ley de Medicamentos y Farmacia". Managua, Nicaragua.
- ANRS. (2020). Circular Ref. MS-DF-KVDM-4252-11-20. Plazo para la presentación de muestra al LNCCM después de la admisión en pre-evaluación. Managua, Nicaragua.
- ANRS, D. G. (2021). Resolución Administrativa No. 003-2021. Cantidad de rechazos permitidos por evaluación y tiempos establecidos para subsanación de las observaciones. Managua, Nicaragua.
- Calidad, C. T. (2020). Norma Técnica Obligatoria Nicaragüense NTON 19 013- 20 Medicamentos De Uso Humano. Productos De Origen Biológico Y Biosimilares. Requisitos De Registro.
- Circular actualización de documentos legales MS-ANRS-DF-KVDM-0358-01-22. (2022). Managua, Nicaragua.
- Circular actualización de documentos legales MS-ANRS-DF-KVDM-1524-04-22. (2022). Managua, Nicaragua.

|                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                           |                   |                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|
|  <p>Gobierno de Reconciliación<br/>y Unidad Nacional<br/>22 de Octubre, Managua<br/>MINISTERIO DE SALUD</p> | ASEGURAMIENTO SANITARIO                                                                                                                                                   |                   |                |
|                                                                                                                                                                                                | AUTORIZACIONES                                                                                                                                                            |                   |                |
|                                                                                                                                                                                                | MODIFICACIONES                                                                                                                                                            |                   |                |
|                                                                                                                                                                                                | GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE<br>SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE<br>MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN<br>BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES |                   |                |
|                                                                                                                                                                                                | Código<br>M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                             | Versión<br>No. 00 | PÁGINA 7 DE 36 |

- Circular de Inclusión de códigos QR, Ref. MS-ANRS-DF-KVDM-7941-12-22. (2022). Managua, Nicaragua.
- Circular Ref. MS-DF-CVGA-0381-02-16. Presentación de la documentación de Validación y estudios de seguridad y eficacia en formato impreso o medio digital (CD). (2016). Managua, Nicaragua.
- Circular Ref. MS-DF-KVDM-1349-04-21. Cambios de Representante legal, profesional responsable y ampliación de distribuidor. (abril de 2021). Managua, Nicaragua.
- Circular sobre Proyectos de Empaques 03 de mayo 2004. (2004 de Mayo de 03). Managua, Nicaragua.
- Circular de Inclusión de modificaciones al registro tipos C y D en el sistema Karplus. ANRS-DF-MLRG-5370-11-2023. 24 de noviembre 2023 (noviembre 2023) Managua, Nicaragua.
- Decreto N° 6-99, Reglamento de la Ley N° 292. Ley de Medicamento y Farmacia. (25 de enero de 1999). Managua, Nicaragua.
- Decreto N° 23-2002 Reforma del Decreto N° 6-99, Reglamento de la Ley N° 292. Ley de Medicamento y Farmacia.
- Farmacia, D. d. (2016). Circular Ref. MS-DF-CVGA-0381-02-16. Presentación de la documentación de Validación y estudios de seguridad y eficacia en formato impreso o medio digital (CD). Managua, Nicaragua.
- Farmacia, D. d. (2018). Circular MS-DF-KVDM-3457-09-18. Evaluación de la información legal en el área de evaluación respectiva. Managua, Nicaragua.
- Resolución administrativa N° 02/2010. (02 de 2010). Managua, Nicaragua. Traducción de documentos legales a idioma español.
- Resolución No. 339-2014 (COMIECO-LXVII) Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07 Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica de Medicamentos para Uso Humano
- Resolución administrativa N° 347-2023 (Julio 2023) Managua, Nicaragua. Pago por servicios prestados.

- Resolución Administrativa 0004-2024, 04 de abril del año 2024. Requisitos y Procedimientos para la aprobación de Contrato de Fabricación, Maquila o Contrato a Terceros.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 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.
- Guía ICH S6 Biotechnological Products. Preclinical Safety Evaluation of Biotechnological-Derived Pharmaceuticals.
- 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 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.
- Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic Products (SBPs), Annex 2, Technical Report Series No. 977, 2013.
- Guidelines on valuation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs), Annex 2, Technical Report Series No. 1004, 2016.
- Guía ICH S6 Biotechnological Products. Preclinical Safety Evaluation of Biotechnological-Derived Pharmaceuticals.
- Guía ICH M3 (R2) Guidance on non clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals.
- Buenas Prácticas Clínicas OMS Documento de las Américas.
- Guías de Calidad de la ICH (Q1, Q2, Q3, Q4, Q5 Y Q6) y la Guía M10 ICH: Bioanalytical Method Validation.
- Manual para el procedimiento de registro de productos Biológicos y Biosimilares de Uso Humano.

|                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                           |                   |                |                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Gobierno de Reconstrucción<br/>y Unidad Nacional<br/>22 Avda. Pellegrini<br/>MINISTERIO DE SALUD</p> | ASEGURAMIENTO SANITARIO                                                                                                                                                   |                   |                |  <p>ARGENTINA</p> <p>U. N. O. ARGENTINA<br/>C. O. ARGENTINA<br/>C. O. ARGENTINA</p> |
|                                                                                                                                                                                             | AUTORIZACIONES                                                                                                                                                            |                   |                |                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                             | MODIFICACIONES                                                                                                                                                            |                   |                |                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                             | GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE<br>SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE<br>MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN<br>BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES |                   |                |                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                             | Código<br>M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                             | Versión<br>No. 00 | PÁGINA 9 DE 36 |                                                                                                                                                                      |

- Directrices de la OMS para una buena práctica clínica (BPC).

## LINKS DE AUTORIDADES DE REFERENCIAS NIVEL IV

<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

<https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases>

[https://www.ema.europa.eu/en/medicines/ema\\_group\\_types/ema\\_medicine](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/ema_group_types/ema_medicine)

<https://www.cecmed.cu/registro/rcp>

<http://anmatvademecum.servicios.pami.org.ar>

<https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg>

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>

<https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>

<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp>

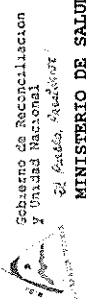
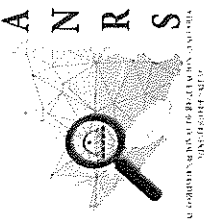
<https://www.swissmedicinfo.ch/?Lang=EN>

<https://products.mhra.gov.uk/>

<https://tramiteselectronicos02.cofepris.gob.mx/BuscadorPublicoRegistrosSanitarios/BusquedaRegistroSanitario.aspx>

## 8. CONTENIDO

- Todos los documentos requeridos deben estar en idioma español, si se presenta en otro idioma debe venir acompañado de su respectiva traducción.
- Toda la documentación debe detallar el nombre del producto conforme al registrado o presentar carta aclaratoria de nombre ajustado a lo indicado en la reglamentación vigente.
- Deben subir la información científico-técnica al sistema Karplus en los ítems correspondiente.
- El nombre del producto farmacéutico a modificar debe ajustarse al reglamento de la Ley 292, artículo 22, numeral 2.
- No se emitirá una certificación de una modificación post registro si el producto a modificar tiene un trámite anterior pendiente de concluir.

|                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                  |                   |                 |                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>Gobierno de la Republica<br>y Unidad Nacional<br>El Estado, Representa!<br>MINISTERIO DE SALUD | ASEGURAMIENTO SANITARIO                                                                                                                                          |                   |                 | <br>ANRS<br>Asesoría Normativa y Regulatoria |
|                                                                                                                                                                                       | AUTORIZACIONES                                                                                                                                                   |                   |                 |                                                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                       | MODIFICACIONES                                                                                                                                                   |                   |                 |                                                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                       | GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES |                   |                 |                                                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                       | Código<br>M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                    | Versión<br>No. 00 | PÁGINA 10 DE 36 |                                                                                                                               |

- No se emitirá una certificación de una modificación post registro si el producto no posee autorización de comercialización en el territorio Nicaragüense.
- Deben presentar aceptación de contrato de maquila evaluado por el área de asesoría jurídica de la ANRS
- Para laboratorios nacionales se omite presentar certificado de libre venta o certificado de producto farmacéutico en las modificaciones que los establece como requisitos.
- Presentar la documentación de acuerdo a la modificación post registro solicitada con todos los requisitos establecidos en original y copia, presentar formato de solicitud, en folder color verde, foliado, sujetado con fastener.

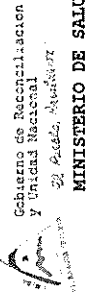
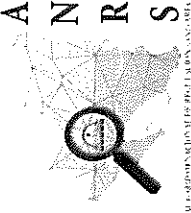
8.1 REQUISITOS PARA INGRESAR SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES.

| MODIFICACIONES QUE REQUIEREN APROBACIÓN PREVIA POR LA AUTORIDAD REGULADORA PARA SU IMPLEMENTACIÓN.                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tipo de cambios                                                                                                                                                                                        | Requisito para la solicitud de modificaciones post registro de productos biológicos y biosimilares                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Comentarios                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| A1- Ampliación en la presentación comercial<br><br>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). | 1) Comprobante de pago.<br>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.<br>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.<br>4) En caso de que la ampliación incluya un dispositivo medico presentar certificado de análisis del mismo.<br>5) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio. | -Detallar si la presentación a ampliar es comercial o muestra medica<br>-Detallar material de empaque conforme al registrado o de lo contrario deberá incluir el cambio correspondiente en su solicitud<br>- Declarar si contiene inserto<br>- Las etiquetas deben presentarse en original, firmadas y selladas por el |

|                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                           |                   |                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|
|  <p>Gobierno de Reconstrucción<br/>y Unidad Nacional<br/><i>El Pueblo, el Gobierno</i><br/>MINISTERIO DE SALUD</p> | ASEGURAMIENTO SANITARIO                                                                                                                                                   |                   |                 |
|                                                                                                                                                                                                       | AUTORIZACIONES                                                                                                                                                            |                   |                 |
|                                                                                                                                                                                                       | MODIFICACIONES                                                                                                                                                            |                   |                 |
|                                                                                                                                                                                                       | GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE<br>SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE<br>MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN<br>BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES |                   |                 |
|                                                                                                                                                                                                       | Código<br>M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                             | Versión<br>No. 00 | PÁGINA 11 DE 36 |



| MODIFICACIONES QUE REQUIEREN APROBACIÓN PREVIA POR LA AUTORIDAD REGULADORA PARA SU IMPLEMENTACIÓN. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tipo de cambios                                                                                    | Requisito para la solicitud de modificaciones post registro de productos biológicos y biosimilares                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Comentarios                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| A2- Cambio o modificación en el nombre del producto                                                | 1) Comprobante de pago.<br>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.<br>3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.<br>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. | director técnico del laboratorio fabricante o el titular.<br>-El nombre del producto debe ajustarse a lo dispuesto en el reglamento de la Ley 292, artículo 22, numeral 2.<br>- Las etiquetas deben presentarse en original, firmadas y selladas por el director técnico del laboratorio fabricante o el titular. |
| A3- Cambio de razón social del fabricante, emparador o titular.                                    | 1) Comprobante de pago.<br>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.<br>3) Documento legal que acredite el cambio debidamente legalizado.<br>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.                   | -Deben presentar documento legal que declare que la razón social ya fue inscrita en el país de origen<br>-Presentar acusos de representación legal, profesional responsable e importador y distribuidor, en caso de razón social del titular.                                                                     |
| A4-Cambios en la monografía e inserto                                                              | 1) Comprobante de pago.<br>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.<br>3) Monografía e inserto actualizado con los cambios identificados.<br>4) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.<br>5) Lista de referencias bibliográficas o en su defecto estudios clínicos según lo establecido en el numeral                                          | - De acuerdo al Resumen de las Características del producto de NTON 19 013 -20.                                                                                                                                                                                                                                   |

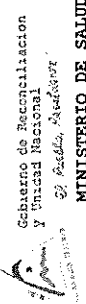
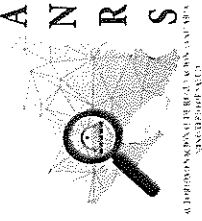
|                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                  |                   |                 |                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Gobierno de Reconstrucción y Unidad Nacional<br/>22 de Julio, 2011<br/>MINISTERIO DE SALUD</p> | ASEGURAMIENTO SANITARIO                                                                                                                                          |                   |                 |  <p>ANR<br/>AUTORIDAD NACIONAL DE ALIMENTOS Y DROGAS CONTROLADAS</p> |
|                                                                                                                                                                                       | AUTORIZACIONES                                                                                                                                                   |                   |                 |                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                                       | MODIFICACIONES                                                                                                                                                   |                   |                 |                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                                       | GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES |                   |                 |                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                                       | Código<br>M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                    | Versión<br>No. 00 | PÁGINA 12 DE 36 |                                                                                                                                                       |

| MODIFICACIONES QUE REQUIEREN APROBACIÓN PREVIA POR LA AUTORIDAD REGULADORA PARA SU IMPLEMENTACIÓN. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Tipo de cambios                                                                                    | Requisito para la solicitud de modificaciones post registro de productos biológicos y biosimilares                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Comentarios                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
| A5- Cambio en el periodo de vida útil.                                                             | 6.1.5 de la presente NTON.<br>1) Comprobante de pago.<br>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.<br>3) Informe del estudio actualizado de estabilidad según la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS<br>4) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.                                                                                                                                                                                                                                                       | -De acuerdo a guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS                                                                                                                                                                              |  |
| A6- Cambios en las condiciones de almacenamiento.                                                  | 1) Comprobante de pago.<br>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.<br>3) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS<br>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.<br>5) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.                                                          | -De acuerdo a guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS.<br>- Las etiquetas deben presentarse en original, firmadas y selladas por el director técnico del laboratorio fabricante o el titular.                                      |  |
| A7- Cambio del empaquetador primario                                                               | 1) Comprobante de pago.<br>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.<br>3) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo empaquetador según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem 3.4 de la presente NTON.<br>4) Contrato con el nuevo empaquetador 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:<br>a. Firmado por el titular y el acondicionador en forma conjunta o por separado | - Los documentos deben venir debidamente legalizados y con su respectiva traducción (si aplica)<br>- Las etiquetas deben presentarse en original, firmadas y selladas por el director técnico del laboratorio fabricante o el titular.<br>- De acuerdo a guía de estabilidad de la ICH |  |

| MODIFICACIONES QUE REQUIEREN APROBACIÓN PREVIA POR LA AUTORIDAD REGULADORA PARA SU IMPLEMENTACIÓN. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tipo de cambios                                                                                    | Requisito para la solicitud de modificaciones post registro de productos biológicos y biosimilares                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Comentarios                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                    | <p>b. Compromiso de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.</p> <p>c. Establecer las condiciones de almacenamiento, análisis, cuando aplique, o cualquier otra gestión técnica relacionada con estos.</p> <p>d. Debe describir el manejo del material de acondicionamiento, material a granel y producto terminado y en el caso que sean rechazados.</p> <p>e. Permitir el ingreso del contratante a las instalaciones del contratista (contratado) para auditorias.</p> <p>f. Permitir el ingreso del contratista (contratado) a las instalaciones del contratante.</p> <p>g. Listar cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato.</p> <p>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.</p> <p>6) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS</p> <p>7) Documento emitido por el titular del producto o su representante legal indicando lo establecido para cambio del empackador.</p> | <p>Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS</p> <p>-Deben presentar aceptación de contrato de maquila evaluado por el área de asesoría jurídica de la ANRS.</p>                                                 |
| A8- Cambio del empackador secundario.                                                              | <p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.</p> <p>3) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo empackador según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem 3.4 de la presente NTON.</p> <p>4) Contrato con el nuevo empackador 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</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>- Las etiquetas deben presentarse en original, firmadas y selladas por el director técnico del laboratorio fabricante o el titular.</p> <p>-Los documentos deben venir debidamente legalizados y con su respectiva traducción</p> |

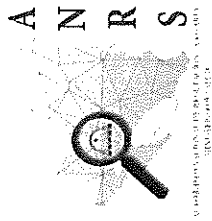
|                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                           |                   |                 |                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Gobierno de la Republica<br/>y Unidad Nacional<br/>El Ecuador Avanzando<br/>MINISTERIO DE SALUD</p> | ASEGURAMIENTO SANITARIO                                                                                                                                                   |                   |                 |  <p>ANRS<br/>AGENCIA NACIONAL<br/>DE REGULACIÓN DE PRODUCTOS DE SALUD</p> |
|                                                                                                                                                                                            | AUTORIZACIONES                                                                                                                                                            |                   |                 |                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                            | MODIFICACIONES                                                                                                                                                            |                   |                 |                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                            | GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE<br>SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE<br>MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN<br>BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES |                   |                 |                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                            | Código<br>M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                             | Versión<br>No. 00 | PÁGINA 14 DE 36 |                                                                                                                                                            |

| MODIFICACIONES QUE REQUIEREN APROBACIÓN PREVIA POR LA AUTORIDAD REGULADORA PARA SU IMPLEMENTACIÓN. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tipo de cambios                                                                                    | Requisito para la solicitud de modificaciones post registro de productos biológicos y biosimilares                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Comentarios                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                                                    | <p>información:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Firmado por el titular y el acondicionador en forma conjunta o por separado</li> <li>Compromiso de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.</li> <li>Establecer las condiciones de almacenamiento, análisis, cuando aplique, o cualquier otra gestión técnica relacionada con estos.</li> <li>Debe describir el manejo del material de acondicionamiento, material a granel y producto terminado y en el caso que sean rechazados.</li> <li>Permitir el ingreso del contratante a las instalaciones del contratista (contratado) para auditorías.</li> <li>Permitir el ingreso del contratista (contratado) a las instalaciones del contratante.</li> <li>Listar cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato.</li> <li>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.</li> <li>Documento emitido por el titular del producto o su representante legal indicando lo establecido para cambio del emparador.</li> </ol> | (si aplica)                                                                                                                                                                                                                                        |
| A9- Cambio en el tipo de material del empaque primario o del sistema envase-cierre.                | <ol style="list-style-type: none"> <li>Comprobante de pago.</li> <li>Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.</li> <li>Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.</li> <li>Aprobación del cambio por la Autoridad Reguladora del país de origen.</li> <li>Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS</li> <li>Resultados de análisis conformacionales de la molécula.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>- Las etiquetas deben presentarse en original, firmadas y selladas por el director técnico del laboratorio fabricante o el titular.</p> <p>-De acuerdo a guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL</p> |

|                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                  |                   |                 |                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Gobierno de Reconciliación y Unidad Nacional<br/>El Pueblo, el Estado, el Desarrollo<br/>MINISTERIO DE SALUD</p> | ASEGURAMIENTO SANITARIO                                                                                                                                          |                   |                 |  <p>ANRS<br/>AUTORIDAD NACIONAL REGULADORA</p> |
|                                                                                                                                                                                                         | AUTORIZACIONES                                                                                                                                                   |                   |                 |                                                                                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                         | MODIFICACIONES                                                                                                                                                   |                   |                 |                                                                                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                         | GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES |                   |                 |                                                                                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                         | Código<br>M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                    | Versión<br>No. 00 | PÁGINA 15 DE 36 |                                                                                                                                 |

| MODIFICACIONES QUE REQUIEREN APROBACIÓN PREVIA POR LA AUTORIDAD REGULADORA PARA SU IMPLEMENTACIÓN. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tipo de cambios                                                                                    | Requisito para la solicitud de modificaciones post registro de productos biológicos y biosimilares                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Comentarios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                    | <p>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.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | PRODUCTS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| A10- Adición de un nuevo Empaque primario.                                                         | <p>1) Comprobante de pago.<br/>           2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.<br/>           3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.<br/>           4) Aprobación del cambio por la Autoridad Reguladora del país de origen.<br/>           5) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS<br/>           6) Resultados de análisis conformacionales de la molécula.<br/>           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.</p> | <p>- Las etiquetas deben presentarse en original, firmadas y selladas por el director técnico del laboratorio fabricante o el titular.<br/>           -De acuerdo a guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS</p>                                                             |
| A11- Cambio del titular.                                                                           | <p>1) Comprobante de pago.<br/>           2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.<br/>           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:<br/>           a. Firmado por el titular y el acondicionador en forma conjunta o por separado<br/>           b. Compromiso de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.<br/>           c. Establecer las condiciones de almacenamiento, análisis, cuando aplique, o cualquier otra gestión técnica relacionada con estos.</p>                                                             | <p>-Los documentos deben venir debidamente legalizados y con su respectiva traducción (si aplica)<br/>           - Las etiquetas deben presentarse en original, firmadas y selladas por el director técnico del laboratorio fabricante o el titular.<br/>           - Presentar acusos de representación legal, profesional</p> |

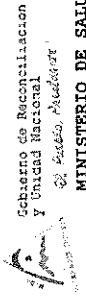
|                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                           |                   |                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|
|  <p>Gobierno de Reconstrucción y Unidad Nacional<br/>22 Avenida Pichincha<br/>MINISTERIO DE SALUD</p> | ASEGURAMIENTO SANITARIO                                                                                                                                                   |                   |                 |
|                                                                                                                                                                                          | AUTORIZACIONES                                                                                                                                                            |                   |                 |
|                                                                                                                                                                                          | MODIFICACIONES                                                                                                                                                            |                   |                 |
|                                                                                                                                                                                          | GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE<br>SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE<br>MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN<br>BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES |                   |                 |
|                                                                                                                                                                                          | Código<br>M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                             | Versión<br>No. 00 | PÁGINA 16 DE 36 |

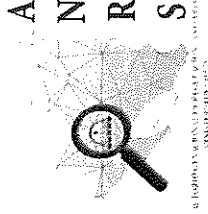


| MODIFICACIONES QUE REQUIEREN APROBACIÓN PREVIA POR LA AUTORIDAD REGULADORA PARA SU IMPLEMENTACIÓN.                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tipo de cambios                                                                                                                                                       | Requisito para la solicitud de modificaciones post registro de productos biológicos y biosimilares                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Comentarios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                                                       | <p>d. Debe describir el manejo del material de acondicionamiento, material a granel y producto terminado y en el caso que sean rechazados.</p> <p>e. Permitir el ingreso del contratante a las instalaciones del contratista (contratado) para auditorias.</p> <p>f. Permitir el ingreso del contratista (contratado) a las instalaciones del contratante.</p> <p>g. Listar cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato.</p> <p>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.</p> <p>5) Documento emitido por el titular del producto o su representante legal que declare el cambio.</p>                                                                                                                                                                 | <p>responsable e importador y distribuidor.</p> <p>-Deben presentar aceptación de contrato de maquila evaluado por el área de asesoría jurídica de la ANRS.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p>A12-</p> <p>En caso de fabricación por terceros:</p> <p>a) Cambio de fabricante (dentro de un mismo país).</p> <p>b) Cambio de fabricante y de país de origen.</p> | <p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.</p> <p>3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.</p> <p>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.</p> <p>5) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS</p> <p>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.</p> <p>7) Resultados de la evaluación comparativa de al menos 3 lotes del producto final elaborado por el nuevo laboratorio fabricante con respecto al aprobado</p> <p>8) Descripción del sistema de identificación de lotes</p> | <p>Los documentos deben venir debidamente legalizados y con su respectiva traducción (si aplica)</p> <p>- Las etiquetas deben presentarse en original, firmadas y selladas por el director técnico del laboratorio fabricante o el titular.</p> <p>-De acuerdo a Los documentos deben venir debidamente legalizados y con su respectiva traducción (si aplica)</p> <p>- Las etiquetas deben presentarse en original, firmadas y</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>           Gobierno de Reconstrucción<br/>           y Unidad Nacional<br/> <i>El Estado, al servicio</i><br/> <b>MINISTERIO DE SALUD</b> </p> | <b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>                                                                                                                                                                                       |                   |  <p> <b>ANRS</b><br/> <small>LA AUTORIDAD NACIONAL REGULADORA<br/>           DEL SECTOR SANITARIO</small> </p> |
|                                                                                                                                                                                                                                       | <b>AUTORIZACIONES</b>                                                                                                                                                                                                |                   |                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                       | <b>MODIFICACIONES</b>                                                                                                                                                                                                |                   |                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                       | <b>GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE<br/>           SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE<br/>           MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN<br/>           BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES</b> |                   |                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                       | Código<br>M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                                                                        | Versión<br>No. 00 | PÁGINA 17 DE 36                                                                                                                                                                                 |

| MODIFICACIONES QUE REQUIEREN APROBACIÓN PREVIA POR LA AUTORIDAD REGULADORA PARA SU IMPLEMENTACIÓN. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tipo de cambios                                                                                    | Requisito para la solicitud de modificaciones post registro de productos biológicos y biosimilares                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Comentarios                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                                    | <p>del producto terminado.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>11) Muestras del producto terminado originales conforme a lo establecido en los requisitos de Verificación de la calidad.</p> <p>12) Metodología analítica validada según Guías de Calidad de la ICH (Q2, Q3, Q4, Q5 Y Q6) Y Guía M10 ICH: Bioanalytical Method Validation</p> <p>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:</p> <p>a. Firmado por el titular y el fabricante en forma conjunta o por separado.</p> <p>b. Compromiso de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.</p> <p>c. Establecer las condiciones de fabricación, acondicionamiento, análisis, cuando aplique, o cualquier otra gestión técnica relacionada con estos.</p> <p>d. Debe describir el manejo del material de acondicionamiento, material a granel y producto terminado y en el caso que sean rechazados.</p> <p>e. Permitir el ingreso del contratante a las instalaciones del contratista (contratado) para auditorias.</p> <p>f. Permitir el ingreso del contratista (contratado) a las instalaciones del contratante.</p> <p>g. Listar cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato.</p> <p>14) Estándares:</p> <p>a) Primarios o materias primas estandarizadas.</p> | <p>selladas por el director técnico del laboratorio fabricante o el titular.</p> <p>-De acuerdo a guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS</p> <p>-Deben presentar aceptación de contrato de maquila evaluado por el área de asesoría jurídica de la ANRS.</p> |

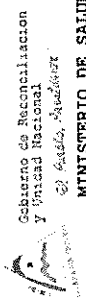
|                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                  |                   |                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|
|  <p>Gobierno de Reconciliación y Unidad Nacional<br/>Ministerio de Salud</p> | ASEGURAMIENTO SANITARIO                                                                                                                                          |                   |                 |
|                                                                                                                                                                 | AUTORIZACIONES                                                                                                                                                   |                   |                 |
|                                                                                                                                                                 | MODIFICACIONES                                                                                                                                                   |                   |                 |
|                                                                                                                                                                 | GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES |                   |                 |
|                                                                                                                                                                 | Código<br>M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                    | Versión<br>No. 00 | PÁGINA 18 DE 36 |



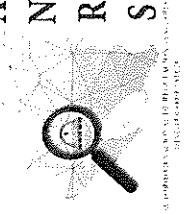
## MODIFICACIONES QUE REQUIEREN APROBACIÓN PREVIA POR LA AUTORIDAD REGULADORA PARA SU IMPLEMENTACIÓN.

| Tipo de cambios                   | Requisito para la solicitud de modificaciones post registro de productos biológicos y biosimilares                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Comentarios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <p>b) Estándares de las sustancias relacionadas y/o de los productos de degradación, cuando la metodología lo requiera.</p> <p>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.</p> <p>La autoridad reguladora evaluará de acuerdo a riesgo sanitario, el requerimiento de presentar los estándares de las sustancias relacionadas y/o producto de degradación</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| A13- Cambio de modalidad de venta | <p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.</p> <p>3) Información que justifique el cambio emitido por el titular o su representante legal.</p> <p>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</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Las etiquetas deben presentarse en original, firmadas y selladas por el director técnico del laboratorio fabricante o el titular.                                                                                                                                                                                                           |
| A14- Cambio de excipientes        | <p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.</p> <p>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.</p> <p>4) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS</p> <p>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.</p> <p>6) Muestras del producto terminado originales</p> | <p>- Las etiquetas deben presentarse en original, firmadas y selladas por el director técnico del laboratorio fabricante o el titular.</p> <p>-De acuerdo a guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS.</p> <p>-La muestra del producto debe presentarse con copia de la documentación</p> |

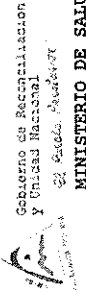
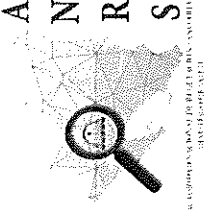
| MODIFICACIONES QUE REQUIEREN APROBACIÓN PREVIA POR LA AUTORIDAD REGULADORA PARA SU IMPLEMENTACIÓN. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tipo de cambios                                                                                    | Requisito para la solicitud de modificaciones post registro de productos biológicos y biosimilares                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Comentarios                                                                                                                                                              |
|                                                                                                    | <p>conforme a lo establecido en los requisitos de Verificación de la calidad.</p> <p>7) Estándar de referencia del principio activo con su respectivo certificado.</p> <p>8) Justificación técnica del cambio que incluya un informe del nuevo excipiente en caso de inclusión o sustitución el cual debe detallar como mínimo:</p> <p>a. Descripción de propiedades físico químicas, microbiológicas y otros controles de calidad.</p> <p>b. Especificaciones de excipientes.</p> <p>c. Descripción de las posibles interacciones químicas de excipientes con el principio activo y el material de envase.</p> <p>d. Estudio que demuestre la eficacia del preservante (en caso en el cual es excipiente incluido tenga función de preservante).</p> <p>9) Metodología analítica validada según Guías de Calidad de la ICH (Q2, Q3, Q4, Q5 Y Q6) Y Guía M10 ICH: Bioanalytical Method Validation</p> <p>10) Especificaciones de Producto terminado actualizadas.</p> <p>11) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio</p> | <p>en el LCCM, junto al pago de derecho de análisis para registro de medicamento de uso humano. (si aplica)</p> <p>-Las especificaciones deben presentarse firmadas.</p> |
| A15- Cambio de Información en el etiquetado primario y secundario.                                 | <p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.</p> <p>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.</p> <p>4) Documentación técnica que justifique el cambio emitido por el titular o su representante legal.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>- Las etiquetas deben presentarse en original, firmadas y selladas por el director técnico del laboratorio fabricante o el titular.</p>                               |
| A16- Cambio en el sitio de fabricación dentro de un mismo país.                                    | <p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.</p> <p>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</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>- Los documentos deben venir debidamente legalizados y con su respectiva traducción (si aplica)</p>                                                                   |

|                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                  |          |        |                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Gobierno de Reconciliación<br/>y Unidad Nacional<br/>El Estado, el Desarrollo<br/>MINISTERIO DE SALUD</p> | ASEGURAMIENTO SANITARIO                                                                                                                                          |          |        |  <p>ANRS<br/>AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS</p> |
|                                                                                                                                                                                                  | AUTORIZACIONES                                                                                                                                                   |          |        |                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                  | MODIFICACIONES                                                                                                                                                   |          |        |                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                  | GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES |          |        |                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                  | Código                                                                                                                                                           | Versión  | PÁGINA |                                                                                                                                                  |
| M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                                                              | No. 00                                                                                                                                                           | 20 DE 36 |        |                                                                                                                                                  |

| MODIFICACIONES QUE REQUIEREN APROBACIÓN PREVIA POR LA AUTORIDAD REGULADORA PARA SU IMPLEMENTACIÓN. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tipo de cambios                                                                                    | Requisito para la solicitud de modificaciones post registro de productos biológicos y biosimilares                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Comentarios                                                                                                      |
|                                                                                                    | <p>de la presente NTON.</p> <p>4) Aprobación del cambio por la Autoridad Reguladora del País de origen.</p> <p>5) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS.</p> <p>6) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio, definiendo las áreas que se modificaron.</p> <p>7) Descripción del sistema de identificación de lotes.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>-De acuerdo a guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS</p> |
| A17- Cambio en el representante legal o del profesional responsable.                               | <p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.</p> <p>3) Representante legal: Poder otorgado (Acuse de Poder) por el titular del producto debidamente legalizado o apostillado.</p> <p>4) Profesional responsable: Poder otorgado (Acuse de Poder) por el titular del producto o por el representante legal debidamente legalizado o apostillado.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>- Presentar aceptación de poder emitido por esta autoridad</p>                                                |
| A18- Cambio o actualización en las especificaciones de producto a granel y/o producto terminado    | <p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.</p> <p>3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.</p> <p>4) Nuevas especificaciones del producto terminado.</p> <p>5) Justificación que respalde el cambio solicitado acompañado de la información científica en la que se apoya dicho cambio.</p> <p>6) Informe comparativo donde se realice la descripción de la nueva especificación con la aprobada anteriormente.</p> <p>7) Especificación / Método Analítico actualizado.</p> <p>8) Metodología analítica validada según Guías de Calidad de la ICH (Q2, Q3, Q4, Q5 Y Q6) Y Guía M10 ICH: Bioanalytical Method Validation.</p> <p>9) Bibliografía de referencia.</p> | <p>Las especificaciones deben presentarse firmadas</p>                                                           |
| A19- Cambio o actualización                                                                        | <p>1) Comprobante de pago.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                  |

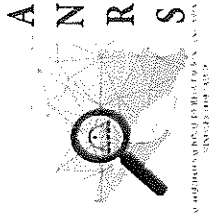
|                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                  |                   |                 |                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Gobierno de la Republica<br/>y Unidad Nacional<br/>22 de Agosto, 1948<br/>MINISTERIO DE SALUD</p> | ASEGURAMIENTO SANITARIO                                                                                                                                          |                   |                 |  <p>ANRS<br/>DIRECCION NACIONAL DE REGULACION SANITARIA</p> |
|                                                                                                                                                                                          | AUTORIZACIONES                                                                                                                                                   |                   |                 |                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                                                                          | MODIFICACIONES                                                                                                                                                   |                   |                 |                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                                                                          | GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES |                   |                 |                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                                                                          | Código<br>M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                    | Versión<br>No. 00 | PÁGINA 21 DE 36 |                                                                                                                                              |

| MODIFICACIONES QUE REQUIEREN APROBACIÓN PREVIA POR LA AUTORIDAD REGULADORA PARA SU IMPLEMENTACIÓN. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Tipo de cambios                                                                                    | Requisito para la solicitud de modificaciones post registro de productos biológicos y biosimilares                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Comentarios                                                                                                                                                                                                                                       |  |
| de la metodología analítica                                                                        | 2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.<br>3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.<br>4) Informe comparativo donde se realice la descripción del nuevo método analítico con el aprobado anteriormente.<br>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.<br>6) Justificación que respalde el cambio solicitado acompañado de la información científica en la que se apoya dicho cambio.<br>7) Bibliografía de referencia.                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| A20- Ampliación de Indicaciones terapéuticas.                                                      | 1) Comprobante de pago.<br>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.<br>3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.<br>4) Monografía terapéutica o inserto actualizado.<br>5) Estudios clínicos conforme lo establecido en el numeral 6.1.5 de la presente NTON que respalden la nueva indicación.                                                                                                                                                                                                                                                                                                | - De acuerdo al Resumen de las Características del producto de NTON 19 013- 20.                                                                                                                                                                   |  |
| A21- Cambio de origen                                                                              | 1) Comprobante de pago.<br>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.<br>3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.<br>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.<br>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.<br>6) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura | -De acuerdo a guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS.<br>- Las etiquetas deben presentarse en original, firmadas y selladas por el director técnico del laboratorio fabricante o el titular. |  |

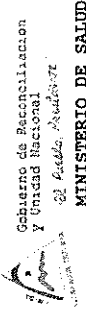
|                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                           |         |                 |                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Gobierno de Ecuador<br/>y Unidad Nacional<br/>22 de Enero, 2009<br/>MINISTERIO DE SALUD</p> | ASEGURAMIENTO SANITARIO                                                                                                                                                   |         |                 |  <p>ANR<br/>AGENCIA NACIONAL DE REGULATORIA SANITARIA</p> |
|                                                                                                                                                                                    | AUTORIZACIONES                                                                                                                                                            |         |                 |                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                    | MODIFICACIONES                                                                                                                                                            |         |                 |                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                    | GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE<br>SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE<br>MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN<br>BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES |         |                 |                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                    | Código                                                                                                                                                                    | Versión | PÁGINA 22 DE 36 |                                                                                                                                            |
| M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                           | No. 00  |                 |                                                                                                                                            |

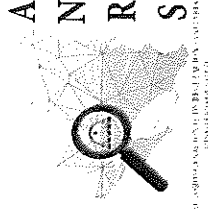
| MODIFICACIONES QUE REQUIEREN APROBACIÓN PREVIA POR LA AUTORIDAD REGULADORA PARA SU IMPLEMENTACIÓN. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Tipo de cambios                                                                                    | Requisito para la solicitud de modificaciones post registro de productos biológicos y biosimilares                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Comentarios                                                                          |
|                                                                                                    | <p>del nuevo fabricante según numeral 6.1.1 inciso 3. Documentos legales del producto, ítem 3.4 de la presente NTON.</p> <p>7) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS.</p> <p>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.</p> <p>9) Descripción del sistema de identificación de lotes.</p> <p>10) Metodología analítica validada según Guías de Calidad de la ICH (Q2, Q3, Q4, Q5 Y Q6) Y Guía M10 ICH: Bioanalytical Method Validation</p> <p>11) Muestras del producto terminado originales conforme a lo establecido en los requisitos de Verificación de la calidad</p> <p>12) Estándares:</p> <p>a) Primarios o materias primas estandarizadas.</p> <p>b) Estándares de las sustancias relacionadas y/o de los productos de degradación, cuando la metodología lo requiera.</p> <p>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.</p> <p>La autoridad reguladora evaluará de acuerdo a riesgo sanitario, el requerimiento de presentar los estándares de las sustancias relacionadas y/o producto de degradación</p> <p>Se debe realizar un nuevo registro sanitario.</p> |                                                                                      |
| A22-Cambio de principios activos, cambio de forma farmacéutica                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                      |
| A23- Cambio de fabricante de diluyente.                                                            | <p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.</p> <p>3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -De acuerdo a guía de estabilidad de la ICH Q1E STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICA |

|                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                         |                   |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|
|  <p>Gobierno de Reconstrucción y Unidad Nacional<br/> <i>El Cambio Necesario</i><br/> <b>MINISTERIO DE SALUD</b></p> | <b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>                                                                                                                                          |                   |                 |
|                                                                                                                                                                                                         | <b>AUTORIZACIONES</b>                                                                                                                                                   |                   |                 |
|                                                                                                                                                                                                         | <b>MODIFICACIONES</b>                                                                                                                                                   |                   |                 |
|                                                                                                                                                                                                         | <b>GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES</b> |                   |                 |
|                                                                                                                                                                                                         | Código<br>M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                           | Versión<br>No. 00 | PÁGINA 23 DE 36 |



| MODIFICACIONES QUE REQUIEREN APROBACIÓN PREVIA POR LA AUTORIDAD REGULADORA PARA SU IMPLEMENTACIÓN. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tipo de cambios                                                                                    | Requisito para la solicitud de modificaciones post registro de productos biológicos y biosimilares                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Comentarios                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                    | <p>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.</p> <p>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:</p> <p>a. Firmado por el titular y el fabricante en forma conjunta o por separado.</p> <p>b. Compromiso de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.</p> <p>c. Establecer las condiciones de fabricación, acondicionamiento, análisis, cuando aplique, o cualquier otra gestión técnica relacionada con estos.</p> <p>d. Debe describir el manejo del material de acondicionamiento, material a granel y producto terminado y en el caso que sean rechazados.</p> <p>e. Permitir el ingreso del contratante a las instalaciones del contratista (contratado) para auditorias.</p> <p>f. Permitir el ingreso del contratista (contratado) a las instalaciones del contratante.</p> <p>g. Listar cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato.</p> <p>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/ RTCA 11.01.04:10).</p> <p>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.</p> | <p>L/BIOLOGICAL PRODUCTS.</p> <p>- Las etiquetas deben presentarse en original, firmadas y selladas por el director técnico del laboratorio fabricante o el titular.</p> <p>- Deben presentar aceptación de contrato de maquila evaluado por el área de asesoría jurídica de la ANRS.</p> |

|                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                     |                   |                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|
|  <p>Gobierno de la República<br/>y Unidad Nacional<br/>El Estado Avanzando<br/>MINISTERIO DE SALUD</p> | ASEGURAMIENTO SANITARIO                                                                                                                                                             |                   |                 |
|                                                                                                                                                                                           | AUTORIZACIONES                                                                                                                                                                      |                   |                 |
|                                                                                                                                                                                           | MODIFICACIONES                                                                                                                                                                      |                   |                 |
|                                                                                                                                                                                           | <p>GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE<br/>SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE<br/>MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN<br/>BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES</p> |                   |                 |
|                                                                                                                                                                                           | Código<br>M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                                       | Versión<br>No. 00 | PÁGINA 24 DE 36 |

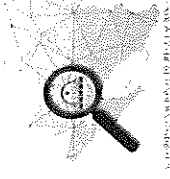


## MODIFICACIONES QUE REQUIEREN APROBACIÓN PREVIA POR LA AUTORIDAD REGULADORA PARA SU IMPLEMENTACIÓN.

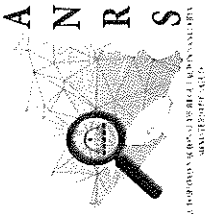
| Tipo de cambios                                                            | Requisito para la solicitud de modificaciones post registro de productos biológicos y biosimilares                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Comentarios                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A24- Cambio en el proceso de fabricación y/o controles durante el proceso. | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Comprobante de pago.</li> <li>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.</li> <li>3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.</li> <li>4) Descripción del Proceso de Fabricación y/o controles del proceso actualizado.</li> <li>5) Referencia a los procedimientos relevantes que se aplican y/o se ven modificados.</li> <li>6) Justificación de cambio incluyendo las implicaciones en la calidad, seguridad y eficacia del producto con respecto al aprobado.</li> <li>7) Información sobre los resultados de los Estudios de Validación del proceso de fabricación actualizado.</li> <li>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.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                     | - Las etiquetas deben presentarse en original, firmadas y selladas por el director técnico del laboratorio fabricante o el titular. |
| A25- Cambio de excipientes del diluyente.                                  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Comprobante de pago.</li> <li>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.</li> <li>3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.</li> <li>4) Informe que contiene la siguiente información sobre el nuevo excipiente, en caso de inclusión o reemplazo:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) descripción de las propiedades fisicoquímicas, microbiológicas y otros controles de calidad;</li> <li>b) especificaciones del excipiente;</li> <li>c) descripción de posibles interacciones químicas del excipiente con el principio activo; y</li> <li>d) estudio que muestre la eficacia del conservante, en los casos en que el excipiente incluido tenga una función conservante</li> </ol> </li> <li>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.</li> <li>6) Informe de estudios de estabilidad de diluentes, de</li> </ol> |                                                                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                  |         |                 |                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Gobierno de la Republica<br/>y Unidad Nacional<br/>El Ecuador, Ecuador<br/>MINISTERIO DE SALUD</p> | ASEGURAMIENTO SANITARIO                                                                                                                                          |         |                 |  <p>ANRS<br/>AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN DE PRODUCTOS DE SALUD</p> |
|                                                                                                                                                                                           | AUTORIZACIONES                                                                                                                                                   |         |                 |                                                                                                                                                        |
|                                                                                                                                                                                           | MODIFICACIONES                                                                                                                                                   |         |                 |                                                                                                                                                        |
|                                                                                                                                                                                           | GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES |         |                 |                                                                                                                                                        |
|                                                                                                                                                                                           | Código                                                                                                                                                           | Versión | PÁGINA 25 DE 36 |                                                                                                                                                        |
|                                                                                                                                                                                           | M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                              | No. 00  |                 |                                                                                                                                                        |

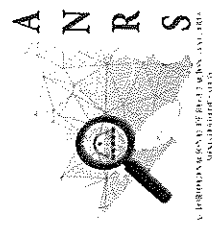
| MODIFICACIONES QUE REQUIEREN APROBACIÓN PREVIA POR LA AUTORIDAD REGULADORA PARA SU IMPLEMENTACIÓN.                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tipo de cambios                                                                                                                      | Requisito para la solicitud de modificaciones post registro de productos biológicos y biosimilares                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |  | Comentarios                                                                                                                         |
|                                                                                                                                      | <p>acuerdo al RTCA de Estudio de Estabilidad vigente.</p> <p>7) Informe del estudio de estabilidad del producto reconstituido.</p> <p>8) Informe de estudios clínicos realizados con la nueva fórmula, cuando el cambio en el excipiente se refiere a un estabilizador o un adyuvante.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                     |
| A26- Cambio del tamaño del lote del granel, superior a 10 veces el tamaño aprobado en el registro.                                   | <p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.</p> <p>3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.</p> <p>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;</p> <p>5) Certificado de análisis de control de calidad del producto terminado o resultado del análisis del lote después del cambio previsto.</p> <p>6) Informe que describe los cambios realizados en el proceso de producción.</p> <p>7) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q1E STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS.</p> <p>8) Informe de análisis de riesgos que determina las implicaciones del cambio para la calidad, seguridad y efectividad del producto.</p> |  |  | - De acuerdo a guía de estabilidad de la ICH Q1E STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS.                         |
| A27- Inclusión o cambio de la vía de administración, conservando la misma concentración, indicación terapéutica y forma farmacéutica | <p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.</p> <p>3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.</p> <p>4) Informe de ensayos clínicos para la nueva vía de administración.</p> <p>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.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |  | - Las etiquetas deben presentarse en original, firmadas y selladas por el director técnico del laboratorio fabricante o el titular. |

|                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                           |                   |                 |                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Gobierno de la Republica<br/>y Unidad Nacional<br/>El Pueblo Mandatario<br/>MINISTERIO DE SALUD</p> | ASEGURAMIENTO SANITARIO                                                                                                                                                   |                   |                 |  <p>ANRS<br/>AUTORIDAD NACIONAL<br/>REGULADORA</p> |
|                                                                                                                                                                                            | AUTORIZACIONES                                                                                                                                                            |                   |                 |                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                                                            | MODIFICACIONES                                                                                                                                                            |                   |                 |                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                                                            | GUIA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE<br>SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE<br>MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN<br>BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES |                   |                 |                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                                                            | Código<br>M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                             | Versión<br>No. 00 | PÁGINA 26 DE 36 |                                                                                                                                     |

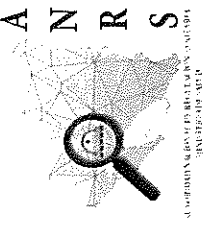
| MODIFICACIONES QUE REQUIEREN APROBACIÓN PREVIA POR LA AUTORIDAD REGULADORA PARA SU IMPLEMENTACIÓN. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                     |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Tipo de cambios                                                                                    | Requisito para la solicitud de modificaciones post registro de productos biológicos y biosimilares                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Comentarios                                                                                                                         |  |
| Modificaciones que deben notificarse a la autoridad reguladora y no requieren aprobación previa.   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                     |  |
| B1- Cambio del material o dimensiones del empaque secundario                                       | 1) Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable.<br>2) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio<br>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. | - Las etiquetas deben presentarse en original, firmadas y selladas por el director técnico del laboratorio fabricante o el titular. |  |
| B2- Cambio del diseño del empaque etiquetado del empaque primario y secundario                     | 1) Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable.<br>2) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio<br>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. | - Las etiquetas deben presentarse en original, firmadas y selladas por el director técnico del laboratorio fabricante o el titular. |  |
| B3- Descontinuación de presentaciones registradas                                                  | 1) Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable.<br>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.<br>2) Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio.<br>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.<br>2) Documento legal que avale el cambio o la ampliación emitido por el Titular o su Representante Legal.                                                                                                                                                                                                          | - Presentar aceptación de poder emitido por esta autoridad                                                                          |  |
| B6- Cambio de proveedor del material del envase                                                    | 1) Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                     |  |

|                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                         |                          |                        |                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Gobierno de Reconstrucción<br/>y Unidad Nacional<br/><i>El Ecuador, Avanzando!</i><br/><b>MINISTERIO DE SALUD</b></p> | <b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>                                                                                                                                          |                          |                        |  <p><b>A<br/>N<br/>R<br/>S</b><br/>ASOCIACIÓN NACIONAL DE REGISTROS SANITARIOS<br/>MANIZALES, C.U.S.</p> |
|                                                                                                                                                                                                              | <b>AUTORIZACIONES</b>                                                                                                                                                   |                          |                        |                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                              | <b>MODIFICACIONES</b>                                                                                                                                                   |                          |                        |                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                              | <b>GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES</b> |                          |                        |                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                              | <b>Código</b><br>M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                    | <b>Versión</b><br>No. 00 | <b>PÁGINA 27 DE 36</b> |                                                                                                                                                                                           |

| <b>MODIFICACIONES QUE REQUIEREN APROBACIÓN PREVIA POR LA AUTORIDAD REGULADORA PARA SU IMPLEMENTACIÓN.</b>                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                        |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Tipo de cambios</b>                                                                                                                  | <b>Requisito para la solicitud de modificaciones post registro de productos biológicos y biosimilares</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Comentarios</b>                                                                                                                                                                                                     |  |
| primario (Siempre y cuando no impliquen cambios en la composición de dichos materiales y se cumplan con las especificaciones aprobadas) | 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.<br>2) Documento técnico que declare el cambio, razones para su implementación y fecha en que fue implementado emitido por el Titular.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                        |  |
| <b>Modificaciones post-registro al principio activo que requieren aprobación previa de la autoridad reguladora.</b>                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                        |  |
| C1- Cambio de razón social del fabricante                                                                                               | 1) Comprobante de pago.<br>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.<br>3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.<br>4) Documento legal que acredite el cambio debidamente legalizado o apostillado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                        |  |
| C2- Cambio del Fabricante                                                                                                               | 1) Comprobante de pago.<br>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.<br>3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación.<br>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.<br>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:<br>a. Firmado por el titular y el fabricante en forma conjunta o por separado.<br>b. Compromiso de cumplimiento de las Buenas | -De acuerdo a guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS.<br>-Deben presentar aceptación de contrato de maquila evaluado por el área de asesoría jurídica de la ANRS. |  |

|                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                  |                   |                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Gobierno de Reconstrucción y Unidad Nacional<br/> <i>El Pueblo, Asesora!</i><br/> <b>MINISTERIO DE SALUD</b></p> | ASEGURAMIENTO SANITARIO                                                                                                                                          |                   |  |
|                                                                                                                                                                                                         | AUTORIZACIONES                                                                                                                                                   |                   |                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                         | MODIFICACIONES                                                                                                                                                   |                   |                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                         | GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACION DE SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES |                   |                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                         | Código<br>M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                    | Versión<br>No. 00 | PÁGINA 28 DE 36                                                                   |

| MODIFICACIONES QUE REQUIEREN APROBACIÓN PREVIA POR LA AUTORIDAD REGULADORA PARA SU IMPLEMENTACIÓN. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Tipo de cambios                                                                                    | Requisito para la solicitud de modificaciones post registro de productos biológicos y biosimilares                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Comentarios |
|                                                                                                    | <p>Prácticas de Manufactura.</p> <p>c. Establecer las condiciones de fabricación, acondicionamiento, análisis, cuando aplique, o cualquier otra gestión técnica relacionada con estos.</p> <p>d. Debe describir el manejo del material de acondicionamiento, material a granel y producto terminado y en el caso que sean rechazados.</p> <p>e. Permitir el ingreso del contratante a las instalaciones del contratista (contratado) para auditorías.</p> <p>f. Permitir el ingreso del contratista (contratado) a las instalaciones del contratante.</p> <p>g. Listar cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato.</p> <p>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.</p> <p>7) Descripción del sistema de identificación de lotes.</p> <p>8) Informe del nuevo estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS.</p> <p>9) Resultados de la evaluación comparativas de al menos tres (3) lotes de Producto final elaborado con el nuevo fabricante con respecto al aprobado.</p> |             |
| C3- Cambio del Banco Maestro de células y Banco de células de trabajo.                             | <p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.</p> <p>3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación.</p> <p>4) Resultados comparativos entre el lote anterior y el nuevo lote de Banco maestro y/o trabajo.</p> <p>5) Certificado Analítico del Banco maestro y/o trabajo</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |             |
| C4- Cambio o Actualización de los métodos de caracterización del Principio activo                  | <p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.</p> <p>3) Documento emitido por el titular o su representante</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |             |

|                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                           |                   |                 |                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Gobierno de la Republica<br/>y Ciudad Nacional<br/>El Ecuador, Ecuador<br/>MINISTERIO DE SALUD</p> | ASEGURAMIENTO SANITARIO                                                                                                                                                   |                   |                 |  <p>ANR<br/>AGENCIA NACIONAL<br/>DE CONTROL DE ALIMENTOS Y DROGAS</p> |
|                                                                                                                                                                                           | AUTORIZACIONES                                                                                                                                                            |                   |                 |                                                                                                                                                        |
|                                                                                                                                                                                           | MODIFICACIONES                                                                                                                                                            |                   |                 |                                                                                                                                                        |
|                                                                                                                                                                                           | GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE<br>SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE<br>MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN<br>BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES |                   |                 |                                                                                                                                                        |
|                                                                                                                                                                                           | Código<br>M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                             | Versión<br>No. 00 | PÁGINA 29 DE 36 |                                                                                                                                                        |

| MODIFICACIONES QUE REQUIEREN APROBACIÓN PREVIA POR LA AUTORIDAD REGULADORA PARA SU IMPLEMENTACIÓN. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Tipo de cambios                                                                                    | Requisito para la solicitud de modificaciones post registro de productos biológicos y biosimilares                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Comentarios                             |
|                                                                                                    | <p>legal que declare el cambio y justificación.</p> <p>4) Descripción completa de los métodos utilizados para la caracterización del Principio activo.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                         |
| C5- Cambio del Proceso de Fabricación y/o controles del proceso.                                   | <p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.</p> <p>3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación.</p> <p>4) Descripción del proceso de fabricación y/o controles del proceso actualizados.</p> <p>5) Validación del proceso de fabricación actualizado.</p> <p>6) Método para el Control de los procesos actualizados con sus respectivas validaciones, si aplica.</p> <p>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.</p> |                                         |
| C6- Cambio o actualización de las Especificaciones                                                 | <p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.</p> <p>3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación.</p> <p>4) Nuevas especificaciones de calidad, acompañada de una tabla comparativa de las especificaciones actuales y propuestas.</p> <p>5) Nuevos métodos actualizados o copias de los métodos oficiales con su respectiva validación, si aplica.</p>                                                                                                                                                                                    |                                         |
| C7- Cambio o actualización de los métodos de análisis.                                             | <p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.</p> <p>3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación.</p> <p>4) Descripción completa de los métodos de análisis actualizados.</p> <p>5) Validación de los métodos analíticos actualizados.</p> <p>6) Justificación que respalde el cambio.</p>                                                                                                                                                                                                                                                 |                                         |
| C8- Cambio del Material del empaque Primario o sistema                                             | <p>1) Comprobante de pago.</p> <p>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | -De acuerdo a guía de estabilidad de la |

|                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                  |         |          |                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Gobierno de Regulación y Control Nacional<br/>28 Esada, Quito<br/>MINISTERIO DE SALUD</p> | ASEGURAMIENTO SANITARIO                                                                                                                                          |         |          |  <p>ANRS<br/>AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN Y CONTROL DE MEDICAMENTOS</p> |
|                                                                                                                                                                                  | AUTORIZACIONES                                                                                                                                                   |         |          |                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                  | MODIFICACIONES                                                                                                                                                   |         |          |                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                  | GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES |         |          |                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                  | Código                                                                                                                                                           | Versión | Página   |                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                  | M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                              | No. 00  | 30 DE 36 |                                                                                                                                                            |

| MODIFICACIONES QUE REQUIEREN APROBACIÓN PREVIA POR LA AUTORIDAD REGULADORA PARA SU IMPLEMENTACIÓN. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tipo de cambios                                                                                    | Requisito para la solicitud de modificaciones post registro de productos biológicos y biosimilares                                                                                                                                                                                                                                                 | Comentarios                                                                                                |
| de envase-cierre                                                                                   | responsable.<br>3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación.<br>4) Descripción del sistema de envase-cierre actualizado.<br>5) Informe del estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS.                  | ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS.                                         |
| C9- Cambio en el período de vida útil y condiciones de almacenamiento.                             | 1) Comprobante de pago.<br>2) Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable.<br>3) Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación.<br>4) Informe del estudio de estabilidad acorde a la guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS. | -De acuerdo a guía de estabilidad de la ICH Q5C STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS. |
| <b>D) Otras modificaciones al registro sanitario.</b>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                            |
| D1. Otras modificaciones                                                                           | La documentación a presentar dependerá del cambio solicitado                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                            |

|                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                           |                   |                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|
|  <p>Gobierno de la Republica<br/>y Unidad Nacional<br/>El Asalto, Paraguay<br/>MINISTERIO DE SALUD</p> | ASEGURAMIENTO SANITARIO                                                                                                                                                   |                   |                 |
|                                                                                                                                                                                           | AUTORIZACIONES                                                                                                                                                            |                   |                 |
|                                                                                                                                                                                           | MODIFICACIONES                                                                                                                                                            |                   |                 |
|                                                                                                                                                                                           | GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE<br>SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE<br>MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN<br>BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES |                   |                 |
|                                                                                                                                                                                           | Código<br>M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                             | Versión<br>No. 00 | PÁGINA 31 DE 36 |



ANRS  
DIRECCIÓN NACIONAL DE SALUD

8.2 INFORMACIÓN A INCLUIR EN LA SOLICITUD DE MODIFICACION POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES.

| INFORMACIÓN A INCLUIR EN LA SOLICITUD DE MODIFICACION POST REGISTRO | COMENTARIOS                                     |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Nombre del producto.                                                | Conforme al registrado                          |
| Nombre de los principios activos                                    | Conforme al registrado                          |
| Forma farmacéutica                                                  | Conforme al registrado                          |
| Vía de administración                                               | Conforme al registrado                          |
| Presentación del producto                                           | Conforme al registrado                          |
| Vida útil propuesta y condiciones de almacenamiento                 | Conforme al declarado en estudio de estabilidad |
| Grupo terapéutico                                                   | Conforme al registrado                          |
| Modalidad de venta                                                  | Según lo establecido en la legislación vigente  |
| Tipo de producto (innovador, multiorigen, etc.)                     | Según el origen del principio activo            |
| Datos del fabricante                                                | Conforme al registrado                          |
| Datos del acondicionador                                            | Conforme al registrado                          |
| Datos del titular                                                   | Conforme al registrado                          |
| Datos del o los importadores/distribuidores                         | Conforme al registrado                          |
| Datos del representante legal                                       | Conforme al registrado                          |
| Datos del profesional responsable                                   | Conforme al registrado                          |
| Firma y sello del profesional responsable                           |                                                 |
| Declaración jurada a la solicitud                                   |                                                 |

8.3 PASOS A SEGUIR PARA EL INGRESO DE LA SOLICITUD DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES.

PASO 1: OBTENCIÓN DE USUARIO Y CONTRASEÑA DEL SISTEMA KARPLUS

- Presentarse a la Dirección de Farmacia a solicitar Usuario y Contraseña del sistema Karplus, así como la habilitación para tramites de registro, debiendo presentar aceptación de poder de Profesional Responsable de Trámite o aceptación de Regencia según aplique.

|                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                  |          |        |                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Gobierno de la República<br/>Perú<br/>Ministerio de Salud</p> | ASEGURAMIENTO SANITARIO                                                                                                                                          |          |        |  |
|                                                                                                                                                      | AUTORIZACIONES                                                                                                                                                   |          |        |                                                                                   |
|                                                                                                                                                      | MODIFICACIONES                                                                                                                                                   |          |        |                                                                                   |
|                                                                                                                                                      | GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES |          |        |                                                                                   |
|                                                                                                                                                      | Código                                                                                                                                                           | Versión  | PÁGINA |                                                                                   |
| M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                  | No. 00                                                                                                                                                           | 32 DE 36 |        |                                                                                   |

## PASO 2: PAGO POR DERECHO DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES.

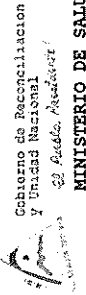
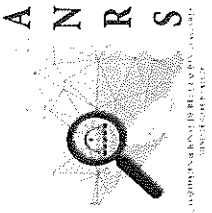
- Se procede a realizar pago de modificación o cambio posterior al registro sanitario de Medicamentos de Uso Humano, en las cajas del MINSA central. Donde le entregan original y copia del recibo oficial de caja. En caso de que la modificación solicitada requiera análisis deberá realizar pago de derecho de análisis para registro de medicamento de uso humano.
- Deberán adjuntar a la documentación la copia color rosado. En caso de que la modificación solicitada requiere análisis la copia rosada debe ser anexa en la documentación de DLCC y adjuntar copia simple en la documentación de la Dirección de Farmacia.

## PASO 3: SOLICITUD DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES.

- Ingresar en el sistema KARPLUS los datos del producto a modificar, documentación que respalde los requisitos para la modificación y pago de derecho de modificación o cambio posterior al registro sanitario de Medicamentos de Uso Humano.
- Imprimir formato de solicitud de modificaciones post registro de medicamentos de uso humano. Productos de origen biológico y biosimilares, cuando el estado de la solicitud en el Sistema Karplus cambia a "PE Aprobada".

## PASO 4: ENTREGA DE LA DOCUMENTACION

- En un plazo de 3 (tres) días hábiles debe presentar la documentación con la información completa y entregarlo en la Dirección de Farmacia.
- La documentación original y copia debe contar con: Formato de solicitud, fecha, firma y sello del Profesional Responsable; todos los documentos deben de presentarse en folder color verde, debidamente foliado, con pestañas separadoras para identificar los

|                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                  |                   |                 |                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>GOBIERNO DE LA REPÚBLICA DEL PARAGUAY<br>MINISTERIO DE SALUD | ASEGURAMIENTO SANITARIO                                                                                                                                          |                   |                 | <br>ANRS |
|                                                                                                                                                     | AUTORIZACIONES                                                                                                                                                   |                   |                 |                                                                                           |
|                                                                                                                                                     | MODIFICACIONES                                                                                                                                                   |                   |                 |                                                                                           |
|                                                                                                                                                     | GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES |                   |                 |                                                                                           |
|                                                                                                                                                     | Código<br>M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                    | Versión<br>No. 00 | PÁGINA 33 DE 36 |                                                                                           |

documentos correspondientes a cada uno de los cambios solicitados y sujetado con fastener.

**PASO 5: RESOLUCION DE LA SOLICITUD DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES.**

- El Usuario debe estar pendiente de revisar en el Sistema KARPLUS el estado de su solicitud que puede aparecer “Evaluación Aprobada”, “Evaluación Rechazada” o “Registrado”.

**PASO 6: ENTREGA DE CERTIFICADO DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES O DENIEGUE A LA SOLICITUD DE MODIFICACION.**

- Habiendo cumplido con toda la información documental. Se procede a entregar el Certificado de modificaciones post registro de medicamentos de uso humano. productos de origen biológico y biosimilares. En la ventanilla 4 de la Dirección de Farmacia.
- Si la solicitud de modificaciones post registro de medicamentos de uso humano. productos de origen biológico y biosimilares es Rechazada, deberá retirar el certificado de deniegue en la que se indica el motivo de la No Conformidad, documentación copia (si aplica) en la ventanilla 4 y tendrá un plazo no mayor de 20 (veinte) días hábiles para completar la información técnico administrativo y/o legal pertinente a partir de la notificación del rechazo en el sistema Karplus.
- Al momento de recibir la copia del Certificado de modificaciones post registro de medicamentos de uso humano. productos de origen biológico y biosimilares o certificado de deniegue según sea el caso, el usuario debe plasmar su nombre completo, firma y fecha de recibido.

|                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                  |                   |                 |                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Gobierno de Reconstrucción<br/>y Unidad Nacional<br/>22 de Agosto, 2016<br/>MINISTERIO DE SALUD</p> | ASEGURAMIENTO SANITARIO                                                                                                                                          |                   |                 |  <p>ANR<br/>DIRECCIÓN NACIONAL DE REGULACIÓN Y CONTROL<br/>ALIMENTARIO Y DROGAS</p> |
|                                                                                                                                                                                            | AUTORIZACIONES                                                                                                                                                   |                   |                 |                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                            | MODIFICACIONES                                                                                                                                                   |                   |                 |                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                            | GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES |                   |                 |                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                            | Código<br>M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                    | Versión<br>No. 00 | PÁGINA 34 DE 36 |                                                                                                                                                                      |

#### 8.4 PLAZO DE RESOLUCIÓN

El plazo del Procedimiento para la obtención de modificaciones post registro de medicamentos de uso humano, productos de origen biológico y biosimilares será de aproximadamente 30 a 60 días hábiles.

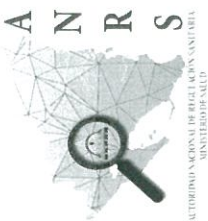
#### 8.5 APELACION A LA EVALUACION

En caso de apelaciones referirse a Resolución de apelaciones de rechazo.

#### 8.6 OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN

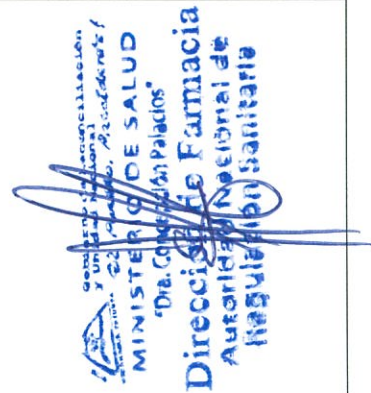
- Toda la información referente a la obtención de modificaciones post registro de medicamentos de uso humano. Productos de origen biológico y biosimilares. está disponible en la página web: [www.minsa.gob.ni](http://www.minsa.gob.ni). En la sección de Publicaciones-Autoridad Nacional de Regulación Sanitaria.
- A través de los correos electrónicos: [farmaciadir@minsa.gob.ni](mailto:farmaciadir@minsa.gob.ni) y [far@minsa.gob.ni](mailto:far@minsa.gob.ni)
- Al teléfono 22647630 Extensión 1488 y 1125.

|                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                  |                   |                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|
| <br>Gobierno de Reconciliación<br>y Unidad Nacional<br><i>El Pueblo, Presidente!</i><br>MINISTERIO DE SALUD | ASEGURAMIENTO SANITARIO                                                                                                                                          |                   |                 |
|                                                                                                                                                                                                | AUTORIZACIONES                                                                                                                                                   |                   |                 |
|                                                                                                                                                                                                | MODIFICACIONES                                                                                                                                                   |                   |                 |
|                                                                                                                                                                                                | GUÍA DEL USUARIO PARA LA PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES DE MODIFICACIONES POST REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y BIOSIMILARES |                   |                 |
|                                                                                                                                                                                                | Código<br>M1-A-MOD-DF-DRS-G05                                                                                                                                    | Versión<br>No. 00 | PÁGINA 35 DE 36 |



AUTORIDAD NACIONAL DE REGULACIÓN SANITARIA  
MINISTERIO DE SALUD

| CONTROL DE CAMBIOS |           |                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| No. de Revisión    | Fecha     | Cambio Efectuado                                                                                                                                                                                                                      |
| 00                 | No Aplica | Es importante mencionar que la revisión 00 de esta Guía, se debe a la estandarización de todos los documentos bajo un Sistema de Gestión de Calidad.<br><br>Periodo de prueba: Del 30 de septiembre de 2024 al 25 de octubre de 2024. |

| CONTROL DE EMISIÓN |                                                                                                 |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                            |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    | Elaboró:                                                                                        | Revisó:                                                                                                                                                                    | Autorizó:                                                                                                                                                                  |
| Nombre:            | Ludwin Yanixsa Flores Núñez                                                                     | Verónica Margarita López Moreno<br>Ligia Johanna Salinas Pacheco                                                                                                           | Karla Vanessa Delgado Martínez                                                                                                                                             |
| Cargo:             | Evaluador Farmacéutico de modificaciones post registro de Productos farmacéuticos de uso humano | Responsable del Departamento de Registro Sanitario<br>Responsable de la Calidad                                                                                            | Directora Dirección de Farmacia                                                                                                                                            |
| Fecha:             | 19-junio-2024                                                                                   | 27-septiembre-2024                                                                                                                                                         | 28-octubre-2024                                                                                                                                                            |
| Firma:             |            | <br> | <br> |

[illegible]