

**REGLAMENTO
TÉCNICO
CENTROAMERICANO**

RTCA 11.03.59:11

**PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO.
REQUISITOS DE REGISTRO SANITARIO.**

CORRESPONDENCIA: Este Reglamento no tiene correspondencia con ninguna otra norma o reglamento internacional.

ICS 11.120.01

RTCA 11.03.59:11

Reglamento Técnico Centroamericano, editado por:

- Ministerio de Economía y Comercio, MINECO
 - Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica, OSARTEC
 - Ministerio de Fomento, Industria y Comercio, MIFIC
 - Secretaría de Industria y Comercio, SIC
 - Ministerio de Economía, Industria y Comercio, MEIC
-

INFORME

Los respectivos Comités Técnicos de Reglamentación Técnica de los países centroamericanos y sus sucesores, son los organismos encargados de realizar el estudio o la adopción de los Reglamentos Técnicos. Están conformados por representantes de los sectores Académico, Consumidor, Empresa Privada y Gobierno.

Este documento fue aprobado como Reglamento Técnico Centroamericano, RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario, por el Subgrupo de Medicamentos y Productos Afines y el Subgrupo de Medidas de Normalización. La oficialización de este reglamento técnico, conlleva la ratificación por el Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana (COMIECO).

MIEMBROS PARTICIPANTES

Por Guatemala

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

Por El Salvador

Dirección Nacional de Medicamentos

Por Honduras

Secretaria de Salud

Por Costa Rica

Ministerio de Salud

Por Nicaragua

Ministerio de Salud

1. OBJETO

Establecer las condiciones y requisitos bajo las cuales se otorgará el registro sanitario de los medicamentos para uso humano.

2. CAMPO DE APLICACIÓN

Aplica a los medicamentos para uso humano que fabrican o importan personas naturales o jurídicas para su comercialización en el territorio centroamericano. Se excluyen del presente Reglamento las preparaciones magistrales.

NOTAS:

1. Los medicamentos biológicos y biotecnológicos serán registrados de conformidad con la legislación nacional de cada Estado Parte.
2. Mientras un Estado Parte no cuente con una legislación nacional para el registro de medicamentos biológicos y biotecnológicos, a éstos productos se les aplicará el presente reglamento.
3. En el caso de los suplementos nutricionales o alimenticios en tanto no exista un reglamento armonizado a nivel regional, se aplicará la legislación de cada estado parte.

3. DOCUMENTOS A CONSULTAR

- 3.1 **RTCA 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Reglamento de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos Vigente.**
- 3.2 **RTCA 11.01.02:04 Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano Vigente.**
- 3.3 **RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano Vigente.**
- 3.4 **RTCA 11.03.56:09 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Verificación de la Calidad Vigente.**
- 3.5 **RTCA Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica Vigente.**

4. DEFINICIONES

- 4.1 **Acondicionamiento:** todas las operaciones, incluidas el llenado y el etiquetado, necesarias para convertir un producto a granel en un producto terminado.

4.2 Autoridad reguladora: autoridad responsable de la regulación sanitaria en cada país o región.

4.3 Autoridad reguladora de referencia regional: es la autoridad reguladora nacional competente y eficiente en el desempeño de las funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/OMS, para garantizar la calidad, inocuidad y eficacia de los medicamentos y productos biológicos.

4.4 Autoridad reguladora estricta: son aquellas definidas en el proceso de precalificación de productos farmacéuticos de la OMS.

4.5 Buenas Prácticas de Manufactura: conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de los lotes de productos farmacéuticos que cumplan las normas de calidad.

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

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

4.8 Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura: documento expedido por la Autoridad Reguladora del país en el cual se encuentra ubicado el laboratorio fabricante donde se certifica que el laboratorio cumple con las Buenas Prácticas de Manufactura.

4.9 Co-empaque: forma de presentación de dos o más productos previamente registrados que se comercializan en forma conjunta para el tratamiento de una patología específica.

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

4.11 Denominación común internacional: nombre recomendado por la OMS para los ingredientes activos de los medicamentos.

4.12 Documento oficial: aquel emitido por la Autoridad Competente del Estado.

4.13 Etiquetado o rotulado: es toda inscripción o leyenda que identifica al producto, que se imprima, adhiera o grave en el envase o empaque primario, y/o envase o empaque secundario.

4.14 Envase primario o empaque primario: recipiente dentro del cual se coloca directamente el medicamento en la forma farmacéutica terminada.

4.15 Envase secundario o empaque secundario: recipiente dentro del cual se coloca el envase primario que contiene al medicamento en su forma farmacéutica terminada para su distribución y comercialización.

4.16 Entidad química: grupo funcional del principio activo que es responsable de la acción fisiológica o farmacológica. Se entiende que comparten una entidad química todos aquellos polimorfos, isómeros y aquellos derivados con partes unidas a la entidad química que constituyen un Ester, éter, sal, (incluyendo una sal con uniones de hidrógeno o coordinadas), u otro derivado no covalente tales como los complejos entre otros.

4.17 Equivalente farmacéutico: medicamento que contiene idénticas cantidades de los mismos principios activos del producto al que es equivalente, la misma sal o éster del principio activo, en idénticas formas farmacéuticas, pero que puede o no contener los mismos excipientes. En consecuencia, dos equivalentes farmacéuticos pueden mostrar diferentes biodisponibilidades, magnitudes y perfiles temporales de sus actividades farmacológicas.

4.18 Fabricación o manufactura: todas las operaciones involucradas en la compra de materiales y productos, producción, acondicionamiento, control de calidad, aprobación, almacenamiento, distribución del producto terminado y los controles relacionados.

4.19 Fabricación por terceros: fabricación nacional o extranjera realizada dentro de los límites de una contratación previa entre el titular del medicamento y el fabricante, siendo el titular el responsable del producto.

4.20 Inserto, prospecto o instructivo: información técnico-científica que se adjunta al producto terminado, el cual debe contener los datos necesarios para el uso seguro y eficaz del medicamento que lo contiene.

4.21 Laboratorio fabricante: entidad autorizada con instalaciones diseñadas, para realizar todas las operaciones que involucran la fabricación de productos farmacéuticos.

4.22 Medicamento multiorigen: producto que es equivalente farmacéutico y que puede o no ser equivalente terapéutico. Los medicamentos multiorigen que son equivalentes terapéuticos son intercambiables.

4.23 Medicamento huérfano: el que se destina al tratamiento de una enfermedad rara, grave o que produzca incapacidad y cuyo interés comercial resulta poco probable, o

sin medidas de estímulo. Van destinados a un reducido grupo de pacientes pero responde a necesidades de salud pública.

4.24 Modificaciones post-registro: modificaciones al registro sanitario de un producto farmacéutico posterior al otorgamiento de su registro.

4.25 Monografía del producto: descripción científico – técnica del perfil de seguridad y eficacia de un medicamento o producto farmacéutico.

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

4.27 País de procedencia: país desde donde se distribuye, acondiciona o exporta el producto. Siempre que estos intervengan en el proceso de fabricación; al menos hasta el empaque primario.

4.28 País del titular: país donde está domiciliado el titular del producto.

4.29 Preparaciones magistrales: producto medicinal elaborado por el farmacéutico en una farmacia para atender una prescripción o receta médica de un paciente individual.

4.30 Principio activo: sustancia dotada de un efecto farmacológico específico o que sin poseer actividad, al ser administrado en el organismo la adquiere luego que sufren cambios en su estructura química.

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

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

4.33 Producto terminado: el que está en su envase definitivo, rotulado y listo para ser distribuido y comercializado.

4.34 Profesional responsable: profesional farmacéutico o químico farmacéutico responsable del trámite de registro sanitario ante la Autoridad Reguladora, autorizado por el titular del medicamento o su representante legal a través de un poder otorgado de acuerdo a la legislación de cada Estado parte.

4.35 Registro sanitario: aprobación por la autoridad reguladora de un país para la comercialización de un medicamento, una vez que el mismo ha pasado el proceso de evaluación relativo a la calidad, eficacia y seguridad.

4.36 Representante legal: persona natural o jurídica que reside en el país donde se tramita el registro, autorizada por el titular del medicamento, a través de un poder otorgado de acuerdo a la legislación de cada Estado parte, para que responda ante la Autoridad Reguladora.

4.37 Sistema envase-cierre: conjunto de materiales de empaque que contienen y protegen la forma farmacéutica, incluye tanto el empaque primario, como el secundario si este último tiene la función de proporcionar protección adicional al producto.

4.38 Titular del producto o titular del registro: persona natural o jurídica propietaria del producto.

5. SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

- 5.1. OMS: Organización Mundial de la Salud.
- 5.2. FDA: Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de América.
- 5.3. ATC: Clasificación Anatómica y Terapéutica.
- 5.4. EMA: Agencia Europea de Medicamentos.
- 5.5. BPM: Buenas Prácticas de Manufactura.
- 5.6. DCI: Denominación Común Internacional.
- 5.7. USPDI: Drug Information for the Health Care Professionals.
- 5.8. AOAC: Association of Analytical Chemists.

6. DISPOSICIONES GENERALES

6.1. Para la importación, distribución, comercialización, prescripción y promoción, todo medicamento requiere previamente su registro sanitario ante la Autoridad Reguladora.

6.2. El registro sanitario de medicamentos tendrá una vigencia de cinco años, reservándose la Autoridad Reguladora el derecho de suspender o cancelar el mismo cuando hayan razones sanitarias de carácter científico técnico o legales debidamente justificadas.

6.3. Todo certificado o documento oficial requerido debe de estar vigente al momento de su presentación. Los documentos oficiales tendrán la validez que les otorgue la Autoridad Reguladora del país donde se emite. En los casos en los que no se indique la vigencia, ésta será de 2 años para efecto del trámite de registro, a partir de la fecha de emisión.

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

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

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

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

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

6.9. Corresponden a un mismo registro:

6.9.1 Diferentes presentaciones comerciales de medicamentos con la misma concentración y la misma forma farmacéutica.

6.9.2 Medicamentos con igual fórmula cuali-cuantitativa y diferente sabor y/o color.

6.10. Libros Oficiales.

Para efecto del presente reglamento los libros reconocidos como oficiales son:

6.10.1 Para verificación de la calidad:

Para el registro de medicamentos cuyos métodos de análisis para producto terminado sean farmacopeicos, éstos deben estar descritos en la versión que incluya pruebas y especificaciones recientes que permitan evaluar la calidad del medicamento para la forma farmacéutica específica. En caso de no utilizar la versión más actualizada, el solicitante deberá justificar esa omisión, declarando cuál es la farmacopea y edición que utiliza, siempre y cuando cumpla con lo establecido en el Reglamento Técnico Centroamericano de Verificación de la Calidad vigente y con el listado de libros oficiales. La Autoridad Reguladora valorará la justificación aportada. En caso de medicamentos descritos en más de una farmacopea, se debe utilizar la que indique las especificaciones más actuales y completas para verificar la calidad de los productos.

Los libros oficiales son los siguientes:

- a) Farmacopea Alemana
- b) Farmacopea Argentina
- c) Farmacopea Británica
- d) Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y el Formulario Nacional de los Estados Unidos (USP/NF)

- e) Farmacopea Española
- f) Farmacopea Europea
- g) Farmacopea Francesa
- h) Farmacopea Helvética
- i) Farmacopea Internacional
- j) Farmacopea Japonesa
- k) Farmacopea Mexicana
- l) Farmacopea China
- m) *Food Chemical Codex (FCC)*
- n) AOAC
- o) y otras que en consenso los países acuerden incluir.

6.10.2 Para evaluación farmacológica:

Se podrá utilizar la siguiente literatura para la evaluación de la Monografía:

- a. *Drug Information for the Health Care Professionals (USPDI)*
- b. *Drug Information (AHFS)*.
- c. *Martindale. The Extra Pharmacopoeia.*
- d. *Normas Farmacológicas de Centroamérica y República Dominicana.*
- e. *Libros de farmacología que estén fundamentados científicamente.*
- f. *Artículos completos de revistas fundamentados científicamente.*

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

6.11.1 No se permite el registro de medicamentos con un mismo nombre de marca comercial y diferentes principios activos, ni se acepta la utilización de un nombre de marca comercial que haya sido usado anteriormente para productos de diferente indicación.

6.11.2 Sólo se acepta el registro usando el mismo nombre de marca comercial, en el caso de medicamentos declarados de venta libre que sean utilizados con indicaciones terapéuticas similares aunque contengan principios activos diferentes (líneas de tratamiento).

6.11.3 Se acepta el registro de productos poli fármacos de venta libre utilizando como parte del nombre una acción terapéutica.

6.11.4 Se acepta en el nombre de un medicamento el uso del nombre del titular o sus siglas acompañado de la denominación común internacional de los principios activos.

6.11.5 El nombre del medicamento, los logos u otras frases no debe tener connotaciones terapéuticas que puedan generar confusión en las indicaciones de uso.

6.11.6 El nombre del medicamento a registrar debe coincidir con toda la documentación presentada, en caso contrario se debe presentar una nota aclaratoria firmada por el titular

o su representante legal debidamente legalizada si está autorizado para ello, en donde especifique que todos los documentos corresponden al mismo medicamento.

6.11.7 Un medicamento puede designarse con un nombre de marca comercial o bien con una denominación común internacional. Cuando sea una marca comercial no puede confundirse con una denominación común internacional ni que induzca a error sobre las propiedades terapéuticas o la naturaleza del medicamento.

6.12. Medicamentos co-empacados.

6.12.1 En caso de medicamentos co-empacados se debe registrar cada medicamento por separado y posteriormente solicitar una modificación del registro para el co-empaque.

En caso que algunos de los productos no esté registrado deberá registrarse y posteriormente solicitar el co-empaque. La fecha de vencimiento otorgada será la del registro que se vence primero.

6.12.2 En caso se solicite la comercialización de varios productos para un tratamiento específico en un solo empaque y los productos no estén registrados previamente, debe iniciar el trámite de registro, cumpliendo con los requisitos de cada producto incluidos en el empaque.

6.13. Para el etiquetado de los medicamentos a los que se refiere este reglamento deberá regirse lo indicado en el Reglamento Técnico Centroamericano de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.

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

6.14. Si un mismo producto es fabricado en diferentes filiales o países, deberá de tramitar un Registro Sanitario por cada país o laboratorio fabricante.

NOTA: En el caso de El Salvador no aplica esta disposición, ya que en su procedimiento registral se establece la fabricación alterna.

6.15. Para garantizar la calidad de los medicamentos, las Autoridades Reguladoras podrán verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura por los medios que consideren necesarios, incluyendo la inspección en las instalaciones de los laboratorios fabricantes establecidos dentro y fuera de los países Centroamericanos, aplicando el Reglamento Técnico Centroamericano de Productos Farmacéuticos Medicamentos de Uso Humano Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica vigente.

La Autoridad Reguladora podrá solicitar a las autoridades reguladoras de referencia regional y autoridades reguladoras estrictas acreditadas por la OMS, la verificación del

cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura de laboratorios farmacéuticos que ellos hayan inspeccionado.

6.16. En materia de propiedad intelectual, se aplicará la normativa vigente de cada país.

6.17. Estudios de equivalencia terapéutica se aplicará la normativa vigente de cada país.

6.18. El procedimiento administrativo para el trámite de registro sanitario, renovación y modificaciones se hará de acuerdo a la legislación interna de cada Estado Parte.

6.19. El incumplimiento del presente reglamento dará lugar a la aplicación de lo establecido en el régimen sancionatorio de cada estado parte.

7. REQUISITOS PARA REGISTRO SANITARIO

Los requisitos para registro sanitario son los siguientes:

7.1. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable conteniendo la información detallada en el Anexo 2 de este Reglamento.

7.2. Poderes que acrediten la representación legal y/o técnica otorgada por el titular a la(s) persona(s) natural (les) o jurídica(s), de acuerdo a la legislación de cada país, (original o fotocopia autenticada del documento).

7.3. Certificado de producto farmacéutico tipo OMS, el cual deberá presentarse en original o fotocopia autenticada del documento legalizado.

En caso que no se emita este tipo de certificado, se admite la presentación de:

7.3.1. Certificado de Libre Venta En caso de presentar un certificado que avale dos o más productos se aceptará fotocopia autenticada y/o certificada del documento legalizado.

7.3.2. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de cada uno de los establecimientos que intervienen en la fabricación del producto, para la forma farmacéutica y tipo de producto específico a registrar, extendido por la Autoridad Reguladora del país o países en donde se lleva a cabo el proceso de fabricación, original legalizado o fotocopia autenticada del mismo, éste debe indicar que cumple con la normativa de buenas prácticas de manufactura.

7.4. Contrato de fabricación o en su defecto el extracto relativo a las partes del contrato de fabricación, cuando aplique, en original o fotocopia autenticada o certificada del documento legalizado, que contenga al menos la siguiente información:

- a) Firmado por el titular y el fabricante en forma conjunta o por separado.

- b) Compromiso de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.
- c) Establecer las condiciones de producción, análisis cuando aplique, o cualquier otra gestión técnica relacionada con estos.
- d) Debe describir el manejo de materias primas, material de acondicionamiento, material a granel y producto terminado y en el caso que sean rechazados.
- e) Permitir el ingreso del contratante a las instalaciones del contratista (contratado) para auditorias.
- f) Permitir el ingreso del contratista (contratado) a las instalaciones del contratante.
- g) Listar cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato.

7.5. Fórmula cuantitativa y cualitativa completa del producto por unidad de dosis. Se debe presentar en original firmada y sellada por el profesional responsable del laboratorio fabricante o titular del producto.

Además declarar lo siguiente:

7.5.1. Todos los componentes del medicamento deben ser descritos con su denominación común o genérica internacionalmente aceptada y no deben presentarse con siglas ni abreviaciones, las unidades deben estar dadas según el Sistema Internacional (SI). En caso de principios activos en forma de sales, ésteres u otros, se deberá declarar la cantidad equivalente de la molécula a la que se refiere la dosis terapéutica.

7.5.2. Composición del sistema de liberación para los productos de liberación modificada.

7.5.3. Composición cualitativa de las cápsulas vacías.

7.5.4. Composición cualitativa de las tintas de impresión en las cápsulas, grageas y tabletas recubiertas.

7.5.5. Declaración cualitativa de los disolventes orgánicos clase 2 ó 3, utilizados en el proceso de fabricación.

No se permitirá el registro de medicamentos que utilicen disolventes orgánicos Clase 1.

NOTA: Los disolventes orgánicos mencionados en el párrafo anterior son los establecidos en USP a partir de la edición 31.

7.5.6. Los excesos de principios activos utilizados en la fabricación.

7.5.7. En el caso de cremas y ungüentos, la concentración debe expresarse por cada gramo, 100g o en porcentaje. Las lociones, colirios, sesiones tópicas e infusiones parenterales deben expresar su concentración por mL, 100 mL o en porcentaje.

Dicha fórmula completa podrá estar contemplada en el Certificado de Libre Venta o en el Certificado del Producto Farmacéutico tipo OMS, lo que eximirá de presentarlo en forma individual.

7.6. Monografía del producto.

La información incluida dentro de la Monografía deberá estar fundamentada en los libros oficiales. En caso de divergencias con tales libros o si el medicamento no está descrito en ellos, se deberá presentar la información científica que lo respalde, la cual será evaluada por la Autoridad Reguladora.

Toda monografía debe corresponder a la forma farmacéutica del medicamento a registrar, sin embargo, podrá incluir otras presentaciones o concentraciones siempre que se incluya la que se está registrando. La cual debe contener la siguiente información:

- a) Denominación común o genérica internacionalmente aceptada y concentración del medicamento.
- b) Forma farmacéutica.
- c) Estructura, nombre químico del principio activo o en su defecto adjuntar la ficha técnica que declare esta información.
- d) Farmacología clínica.
- e) Indicaciones.
- f) Contraindicaciones.
- g) Precauciones y advertencias.
- h) Interacciones.
- i) Efectos adversos.
- j) Dosis y administración.
- k) Recomendación en caso de sobredosificación según el perfil toxicológico.
- l) Abuso y adicción.
- m) Fecha de revisión de la monografía.
- n) Lista de referencias bibliográficas completas.
- o) Categoría terapéutica según Clasificación Anatómica Terapéutica (ATC), en el subgrupo farmacológico versión actualizada.
- p) Forma de preparación

NOTA: Cuando la información solicitada no sea aplicable a las características propias del producto, podrá obviarse en la monografía.

7.7. Métodos de análisis validados según el Reglamento Técnico Centroamericano de Validación de Métodos Analíticos para la evaluación de la calidad de los medicamentos vigente, adjuntando el informe del estudio de validación correspondiente.

7.8. Especificaciones organolépticas, físicas, químicas, biológicas y microbiológicas del producto terminado que cumplan con lo establecido en el Reglamento Técnico Centroamericano de Verificación de la Calidad vigente. Los medicamentos con concentraciones mayores del 30% de alcohol; así como los que por su naturaleza son antisépticos, quedan exentos de presentar especificaciones microbiológicas.

7.9. Etiquetas del envase/empaque primario, secundario e inserto en original o sus proyectos, conforme al Reglamento Técnico Centroamericano de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano vigente.

7.10. Informe del Estudio de Estabilidad conforme al Reglamento Técnico Centroamericano de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano vigente.

7.11. Estudios de seguridad y eficacia. Todos los informes de los estudios clínicos deben haber sido elaborados en un periodo no mayor a 10 años o presentar su debida justificación si fuera mayor de este periodo. Los informes deben referirse al mismo medicamento que se presenta para su registro sanitario, en los siguientes casos:

7.11.1 Para medicamentos cuya seguridad y eficacia no ha sido documentada en la literatura oficial deberán presentar:

- a) Informes concluyentes de los resultados de los estudios pre clínicos.
- b) Informes concluyentes de los resultados de los estudios clínicos fase I, II y III.

NOTA: Estos estudios se aceptarán en formato electrónico, siempre y cuando la Autoridad Reguladora tenga acceso libremente a la información.

7.11.2 En caso de medicamentos con entidades químicas previamente registradas cuyo principio activo corresponde a nuevos polimorfos, isómeros y aquellos derivados con partes unidas a la entidad química que la constituyen como Ester, éter, sal (incluyendo una sal con uniones de hidrógeno o coordinadas), u otro derivado no covalente, tales como los complejos, entre otros, y no estén descritos en la literatura oficial deberán presentar Informes concluyentes de los resultados de los estudios clínicos fase I, II y III.

7.11.3. Para medicamentos que contienen principios activos previamente registrados pero que presentan una o más de las siguientes características:

- a) Nuevas combinaciones fijas de principios activos.
- b) Nueva forma farmacéutica con una vía de administración ya registrada.
- c) Nueva forma farmacéutica con una nueva vía de administración.
- d) Nueva forma farmacéutica con una nueva forma de liberación.
- e) Nuevas potencias o concentraciones de principios activos previamente registrados.
- f) Nuevas potencias o concentraciones de principios activos registrados con la misma vía de administración, forma farmacéutica y posología.
- g) Nueva forma de liberación con la misma vía de administración de un medicamento previamente registrado.
- h) Nuevas vías de administración con una forma farmacéutica ya registrada.

Se debe presentar los informes concluyentes de los estudios clínicos que comprueben el objetivo u objetivos planteados según las variaciones anteriormente citadas para el producto en evaluación y que demuestren a la Autoridad su calidad, seguridad y eficacia.

7.11.4 Si al evaluar la documentación se comprueba que la información presentada no es concluyente, la Autoridad Reguladora podrá solicitar estudios clínicos complementarios. En caso de que científicamente no proceda la presentación de algún estudio clínico complementario, el solicitante deberá presentar la justificación para su valoración por parte de la Autoridad Reguladora.

7.11.5 Una solicitud para la cual no se presente información sobre seguridad y eficacia debe ser considerada por los Estados parte como una solicitud para el registro de un producto farmacéutico multiorigen. Las Autoridades Reguladoras podrán otorgar el registro sanitario a un producto farmacéutico multiorigen que:

a) Sea un equivalente farmacéutico de un producto que tenga las siguientes características:

- Que la Autoridad Reguladora cuente con los datos sobre seguridad y eficacia.
- Se haya otorgado previamente un registro sanitario en el Estado parte a registrar y
- Que no se encuentre protegido por patentes o datos de prueba;

O

b) Sea un producto farmacéutico que cumpla las siguientes condiciones:

- Que el producto innovador no haya sido registrado en el país y que la autoridad sanitaria considere como una excepción o en caso de necesidades médicas.
- Que el solicitante presente un documento emitido o publicado por una autoridad reguladora de cualquier país, que demuestre que existe un producto innovador que ha sido autorizado para su comercialización en ese país. Este documento deberá demostrar una relación riesgo beneficio favorable del producto a registrar. La autoridad reguladora del Estado Parte podrá exigir que el producto innovador cuente con un plazo mínimo de comercialización que demuestre la relación riesgo beneficio favorable del producto a registrar. En relación con la protección de datos de prueba se aplicará la legislación nacional específica establecida para estos efectos.
- Que exista información internacionalmente reconocida (publicada en libros oficiales o por autoridades reguladoras estrictas o de referencia), que garantice la seguridad y eficacia del producto farmacéutico a registrar.

7.12. a) Estándares primarios o materias primas estandarizadas.

b) Estándares de las sustancias relacionadas y/o de los productos de degradación, cuando la metodología lo requiera.

En ambos casos con su respectiva trazabilidad mediante una fotocopia del certificado de análisis, a excepción de muestras de farmacopea oficial que no cuentan con estos certificados.

La Autoridad Reguladora evaluará de acuerdo a riesgo sanitario, el requerimiento de presentar los estándares de las sustancias relacionadas y/o productos de degradación.

7.13. Muestras de producto terminado, según cantidad armonizada para realizar los análisis, de acuerdo al Reglamento Técnico Centroamericano de Verificación de la Calidad de los Medicamentos vigente.

Cuando el laboratorio oficial no cuente con la tecnología o la capacidad instalada para realizar los análisis de determinados medicamentos, la Autoridad Reguladora tendrá la potestad de solicitarlos a laboratorios externos nacionales o extranjeros que posean dicha tecnología, acreditados por las entidades competentes, respetando la cantidad de muestras que el laboratorio tenga establecido. Los costos de envío y análisis de las muestras serán pagados por el fabricante o importador, el resultado de los análisis será reconocido en los estados parte.

NOTA: En el caso de Costa Rica los requisitos 7.12 y 7.13 se solicitarán posterior al registro del medicamento.

7.14. Un ejemplar de producto terminado.

En aquellos medicamentos clasificados internacionalmente como radiactivos o armas biológicas la Autoridad Reguladora podrá eximir de la presentación de este requisito. Para los medicamentos que requieren cadena de frío, así como los citotóxicos y biológicos, se acepta presentar los envases sin el producto con el sistema de cierre con el que se van a comercializar.

NOTA: En el caso de Guatemala y El Salvador, no se solicitará el requisito ya que se utilizan las muestras de análisis.

En el caso de Costa Rica no se solicitará el requisito para el proceso de registro.

7.15. Comprobante de pago

8 REQUISITOS PARA PRODUCTOS CO-EMPACADOS

8.1 Comprobante de pago

8.2 Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable, conteniendo la información detallada en el Anexo 2 de este Reglamento.

8.3 Proyecto de etiquetas del co-empaque y su inserto, conforme al Reglamento Técnico Centroamericano de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.

8.4 Información científica que respalde el esquema de tratamiento.

9 REQUISITOS PARA LA RENOVACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO

La renovación del registro de un medicamento, podrá gestionarse al menos 3 meses antes de su vencimiento.

Una vez vencido el registro sanitario, no se aceptará la solicitud de renovación debiendo tramitarse como registro nuevo.

Si durante los 6 meses posteriores al vencimiento del registro de un medicamento el interesado solicita se le mantenga el número asignado presentando la causa justificada, la Autoridad Reguladora le mantendrá el número original, sin embargo, durante este periodo, no podrá comercializarlo.

No se podrá otorgar la renovación, hasta haber aprobado los cambios post registros solicitados.

En el caso de medicamentos que se encuentren dentro de las categorías mencionadas en el numeral 7.11.3 que se vayan a renovar y que originalmente su seguridad y eficacia no hayan sido documentados según los requisitos sanitarios descritos en el presente reglamento, deberán presentar los requisitos establecidos en dicho numeral.

9.1 Cuando el medicamento mantiene la información y características que han sido aprobadas durante la vigencia del registro, al solicitar la renovación debe presentar:

9.1.1 Comprobante de pago.

9.1.2 Solicitud de renovación de registro sanitario firmada y sellada por el Profesional Responsable, conteniendo la información detallada en el Anexo 2 de este reglamento.

9.1.3 Declaración jurada emitida por el titular o su representante legal o por el profesional responsable del registro mediante poder emitido por el titular del producto, que la información y características del producto no han variado desde la última solicitud de modificación presentada ante la Autoridad Reguladora.

En caso que la declaración jurada sea emitida en el extranjero, debe venir debidamente legalizada.

9.1.4 Certificado de Producto Farmacéutico tipo OMS o en su defecto Certificado de Libre Venta y Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de conformidad a lo establecido en el numeral 7.3, debiendo estar vigente en el momento de su presentación.

9.1.5 Etiquetado del producto tal y como se está comercializando, en original conforme al Reglamento Técnico Centroamericano de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.

NOTA: Cuando el producto no ha sido comercializado, se aceptará el proyecto del arte de los textos de impresión del empaque primario y secundario e inserto en idioma español, acompañado de una declaración jurada del titular del producto que indique que el producto no ha sido comercializado.

9.1.6 Informe del Estudio de Estabilidad según Reglamento Técnico Centroamericano vigente, firmado por el responsable técnico del estudio de estabilidad así designado por el titular. Este requisito rige sólo para productos que en anteriores registros sanitarios o renovaciones no hayan presentado un estudio a largo plazo.

9.2 En los casos en que el medicamento presente modificaciones en el registro sanitario y que no sean de conocimiento de la Autoridad Reguladora, podrán solicitarse en forma simultánea a la renovación. De igual manera, sino se puede presentar la declaración jurada, en ambos casos deberán cumplir los siguientes requisitos:

9.2.1 Comprobante de pago.

9.2.2 Solicitud de renovación de registro sanitario y los cambios no presentados, firmada y sellada por el Profesional Responsable.

9.2.3 Certificado de Producto Farmacéutico tipo OMS o en su defecto Certificado de Libre Venta y Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de conformidad a lo establecido en el numeral 7.3, debiendo estar vigente en el momento de su presentación.

9.2.4 Etiquetado del producto tal y como se está comercializando, en original conforme al Reglamento Técnico Centroamericano de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.

NOTA: Cuando el producto no ha sido comercializado, se aceptará el proyecto del arte de impresión del empaque primario y secundario e inserto en idioma español, acompañado de una declaración jurada del titular del producto que indique que el producto no ha sido comercializado.

9.2.5 Informe del Estudio de Estabilidad según Reglamento Técnico Centroamericano vigente, firmado por el responsable técnico del estudio de estabilidad así designado por el titular. Este requisito rige sólo para productos que en anteriores registros sanitarios o renovaciones no hayan presentado un estudio a largo plazo.

9.2.6 Fórmula cuantitativa y cualitativa deberá presentarse de conformidad a los requisitos establecidos en el numeral 7.5.

9.2.7 Especificaciones organolépticas, físicas, químicas, biológicas y microbiológicas del producto terminado que cumplan con lo establecido en el Reglamento Técnico Centroamericano de Verificación de la Calidad vigente. Los medicamentos con concentraciones mayores del 30% de alcohol; así como los que por su naturaleza son antisépticos, quedan exentos de presentar especificaciones microbiológicas.

9.2.8 Poderes que acrediten la representación legal y/o técnica otorgada por el titular a la(s) persona(s) natural (les) o jurídica(s), de acuerdo a la legislación de cada país; en caso de que no conste en el expediente o que haya cambios en la designación.

9.2.9 Contrato de fabricación o en su defecto el extracto relativo a las partes del contrato de fabricación, cuando aplique, según lo establecido en el numeral 7.4.

9.2.10 Según la modificación solicitada deberá presentar los documentos según Anexo 1.

10. VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO

El Registro Sanitario tendrá un periodo de vigencia de 5 años contados a partir de su otorgamiento, pudiendo ser renovado por períodos similares. En casos de infracciones a las normas y leyes sanitarias o reglamentarias, la Autoridad Reguladora procederá a la cancelación del mismo.

11. CAUSAS DE NO OTORGAMIENTO DEL REGISTRO SANITARIO

11.1 Que exista discrepancia entre el resultado analítico y la documentación presentada. Esta causa no aplicará para el caso de Costa Rica.

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

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

11.4 Que la documentación presentada según la reglamentación vigente estén incompletos, incorrectos o no vigentes.

12. CAUSAS DE CANCELACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO

12.1 Que el producto resulte ser nocivo o no-seguro en las condiciones normales de uso, siguiendo el debido proceso de acuerdo a la legislación de cada país.

12.2 Que se haya demostrado que el producto no es terapéuticamente eficaz.

12.3 Cuando se demuestre que el producto no tiene la composición cuantitativa o cualitativa autorizada o cuando se incumplan las garantías de calidad y estabilidad, declaradas en el expediente, siguiendo el debido proceso de acuerdo a la legislación de cada país.

12.4 Que se demuestre que los datos e información contenidos en el expediente de registro, son erróneos o falsos.

12.5 Que previo apercibimiento, se siga incumpliendo el Reglamento Técnico Centroamericano de Etiquetado de Medicamentos vigente.

12.6 Que por cualquier otra causa justificada constituya un riesgo previsible para la salud o seguridad de las personas.

12.7 Cuando se compruebe falsedad en la declaración jurada presentada para renovación del registro.

12.8 Cuando el titular del registro lo solicite.

13. EXCEPCIONES AL REGISTRO SANITARIO

La Autoridad Reguladora podrá autorizar la importación y utilización de medicamentos sin registro sanitario en los siguientes casos:

13.1 Donaciones

13.2 Emergencias nacionales y necesidad pública declaradas oficialmente.

13.3 Medicamentos huérfanos para los Estados Partes.

13.4 Medicamentos utilizados en estudios clínicos con protocolos aprobados

13.5 En casos de justificación médica.

13.6 Muestras para realizar trámites de registro.

13.7 Medicamentos comprados a través del Fondo Rotatorio OPS.

14. MODIFICACIONES POSTERIORES AL REGISTRO SANITARIO

Toda modificación en la información que se haga posterior al registro sanitario, deberá ajustarse a lo establecido en la Clasificación y Requisitos (Anexo 1).

15. DEROGACIONES

Este Reglamento Técnico Centroamericano deroga solamente lo dispuesto en los requisitos para registro Sanitario, renovación y modificaciones de medicamentos para uso humano de la reglamentación interna de cada estado parte, a excepción de lo establecido en propiedad intelectual y bioequivalencia.

16. VIGILANCIA Y VERIFICACIÓN

Corresponde la vigilancia y verificación de este Reglamento Técnico Centroamericano a las Autoridades Reguladoras de los Estados Parte de acuerdo a su legislación.

**ANEXO 1
(Normativo)**

**CLASIFICACIÓN Y REQUISITOS PARA LAS MODIFICACIONES AL
REGISTRO SANITARIO**

El Profesional Responsable podrá solicitar cualquier cambio postregistro si el poder otorgado por el titular del producto le otorga esa potestad.

A. Modificaciones que requieren aprobación previa por la Autoridad Reguladora.

TIPO DE MODIFICACIÓN	REQUISITOS
<p>1. Ampliación en la presentación comercial</p> <p>Variación en la cantidad de unidades del empaque, el peso o el volumen de llenado.</p>	<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 RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.</p> <p>4. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio.</p>
<p>2. Cambio o modificación en el nombre del producto</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. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.</p>
<p>3. Cambio de razón social del fabricante, empacador o titular</p>	<p>1. Comprobante de pago.</p> <p>2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable.</p> <p>3. Documento legal que acredite el cambio debidamente legalizado.</p> <p>4. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.</p>
<p>4. Cambios en la monografía e inserto.</p>	<p>1. Comprobante de pago.</p> <p>2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable.</p>

TIPO DE MODIFICACIÓN	REQUISITOS
	<ol style="list-style-type: none"> 3. Monografía e inserto actualizado con los cambios identificados. 4. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que acredite el cambio. 5. Lista de Referencia Bibliográfica o en su defecto, estudios según lo establecido en los requisitos de registro sanitario que respaldan el cambio.
<ol style="list-style-type: none"> 5. Cambio en el periodo de vida útil. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Informe del Estudio actualizado de Estabilidad acorde al RTCA vigente. 4. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que acredite el cambio.
<ol style="list-style-type: none"> 6. Cambio en las condiciones de almacenamiento. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Informe del nuevo Estudio de Estabilidad acorde a RTCA vigente. 4. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente. 5. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que acredite el cambio.
<ol style="list-style-type: none"> 7. Cambio de empacador Primario 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente del nuevo empacador. 4. Contrato con el nuevo empacador, de acuerdo a lo establecido en el numeral 7.4, requisitos de registro sanitario. 5. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos, según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente. 6. Documento emitido por el Titular del producto o su Representante Legal indicando lo establecido para cambio de empacador primario en el RTCA de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano vigente.
<ol style="list-style-type: none"> 8. Cambio de Empacador 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago.

TIPO DE MODIFICACIÓN	REQUISITOS
Secundario	<ol style="list-style-type: none"> 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Contrato con el nuevo empacador, de acuerdo a lo establecido en el numeral 7.4, requisitos de registro sanitario. 4. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque secundario o sus proyectos, cuando aplique según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente. 5. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente del nuevo empacador secundario. 6. Documento emitido por el Titular o su Representante legal que declare el cambio.
9. Cambio en el tipo de material del empaque primario o del sistema envase-cierre.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por Profesional Responsable. 3. Informe del Estudio de Estabilidad de acuerdo al RTCA de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano vigente. 4. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario o sus proyectos, cuando aplique según RTCA Productos de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente. 5. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio.
10. Adición de un nuevo empaque primario	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Informe del Estudio de Estabilidad de acuerdo al RTCA de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano vigente. 4. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente. 5. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio.
11. Cambio de titular	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos

TIPO DE MODIFICACIÓN	REQUISITOS
	<p>para uso Humano vigente.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio. 5. Contrato de fabricación con el nuevo titular, de acuerdo a lo establecido en el numeral 7.4, requisitos de registro sanitario.
<p>12. En caso de fabricación por terceros:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Cambio de fabricante. b) Cambio de fabricante y de país de origen. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Certificado de Producto Farmacéutico tipo OMS, conforme a los numerales 7.3, 7.3.1, 7.3.3, 7.3.4, cuando aplique. 4. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente 5. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo fabricante según numeral 7.3.2. 6. Informe del Estudio de Estabilidad de acuerdo al RTCA de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano Vigente. 7. Un ejemplar del producto terminado. 8. Muestras del producto terminado para análisis de acuerdo a lo establecido en el RTCA de Verificación de la Calidad vigente (En el caso de Costa Rica, no aplica). 9. Metodología Analítica validada según numeral 7.7. 10. Contrato con el nuevo fabricante de acuerdo a lo establecido en el numeral 7.4, requisitos de registro. 11. Estándares de acuerdo a lo detallado en el numeral 7.12. 12. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio.
<p>13. Cambio de modalidad de venta</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Información que justifique el cambio emitido por el Titular o su Representante legal. 4. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.

TIPO DE MODIFICACIÓN	REQUISITOS
<p>14. Cambio de excipientes</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Formula Cual-cuantitativa por unidad de dosis según numeral 7.5. 4. Si el cambio es mayor al 10% aplicar lo que indica el RTCA de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano vigente. <ol style="list-style-type: none"> 4.1 Muestras del producto terminado originales con sus especificaciones de acuerdo a lo establecido en el RTCA Verificación de la Calidad vigente. 4.2 Estándar de referencia del principio activo con su respectivo certificado, según numeral 4.3 4.3 Justificación técnica del cambio. <p>NOTA: El punto 4.1 y 4.2 de este apartado no aplican para Costa Rica.</p> 4.4 Metodología analítica actualizada y validada, cuando aplique. 5. Especificaciones del producto terminado actualizadas, cuando aplique. 6. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio.
<p>15. Cambio de información en el etiquetado primario y secundario.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente. 4. Documentación técnica que justifique el cambio emitido por el Titular o su Representante Legal.
<p>16. Cambio en el sitio de fabricación dentro de un mismo país.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente. 4. Declaración Jurada del titular del producto o Representante Legal en la que haga constar que las condiciones de fabricación con que fue presentado el estudio de estabilidad no ha sufrido

TIPO DE MODIFICACIÓN	REQUISITOS
	<p>cambios ó en su defecto presentar el estudio de estabilidad de acuerdo al RTCA de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano vigente.</p> <p>5. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio.</p>
<p>17. Cambio en el Representante Legal o del Profesional Responsable</p>	<p>1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Poder otorgado de acuerdo a la legislación de cada Estado parte que acredite el cambio.</p>
<p>18. Cambio o Actualización en las especificaciones del producto terminado</p>	<p>1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Nuevas especificaciones del producto terminado que cumpla con lo establecido en el RTCA Verificación de Calidad vigente. 4. Justificación que respalde el cambio solicitado acompañado de la información científica en el que se apoya dicho cambio. 5. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio</p>
<p>19. Cambio o Actualización de la Metodología Analítica</p>	<p>1. Comprobante de pago 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Descripción completa de los métodos de análisis (cuando no es farmacopeico) tomando en cuenta lo dispuesto en el RTCA Verificación de la Calidad vigente. 4. Documentación de validación según lo establecido en el RTCA de validación de Métodos Analíticos para la evaluación de la calidad de los medicamentos vigente. 5. Justificación que respalde el cambio. 6. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio</p>
<p>20. Ampliación de Indicaciones Terapéuticas</p>	<p>1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Monografía terapéutica e inserto actualizado. 4. Estudios clínicos que respalden la nueva indicación.</p>

TIPO DE MODIFICACIÓN	REQUISITOS
	5. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio.
21. Cambio de Origen	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Certificado de Producto Farmacéutico tipo OMS, conforme a los numerales 7.3, 7.3.1, 7.3.3, 7.3.4, cuando aplique. 4. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente 5. Nuevo Estudio de Estabilidad de acuerdo al RTCA de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano Vigente. 6. Un ejemplar del producto terminado. 7. Muestras del producto terminado para análisis de acuerdo a lo establecido en el RTCA de Verificación de la Calidad vigente (En el caso de Costa Rica, no aplica). 8. Metodología analítica validada según numeral 7.7. 9. Estándares de acuerdo a lo detallado en el numeral 7.12. 10. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio
22. Cambio de principio (s) activo (s) y sus sales, forma farmacéutica y concentración del producto.	Se debe realizar un nuevo registro sanitario.

B. Modificaciones que deben notificarse a la Autoridad Reguladora y no requieren aprobación previa.

TIPO DE MODIFICACIÓN	REQUISITOS
1. Cambio del material ó dimensiones del empaque secundario	<ol style="list-style-type: none"> 1. Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable. 2. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio 3. Empaques o sus proyectos.
2. Cambio del diseño del etiquetado del empaque	1. Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable.

primario y secundario	<ol style="list-style-type: none"> 2. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio 3. Empaques o sus proyectos
3. Descontinuación de presentaciones registradas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Notificación firmada y sellada por el Profesional responsable. 2. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio.
4. Cambio en la información de seguridad del producto.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Notificación firmada y sellada por el profesional responsable 2. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que avale el cambio 3. Monografía e inserto con el cambio señalado
5. Cambio o ampliación de distribuidor	<ol style="list-style-type: none"> 1. Notificación firmada y sellada por el profesional responsable. 2. Documento legal que avale el cambio o la ampliación emitido por el titular o su representante legal.

**ANEXO 2
(NORMATIVO)**

INFORMACIÓN A INCLUIR EN LA SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO.

1. Datos del producto

- 1.1 Nombre del producto.
- 1.2 Nombre de los principios activos cuando contenga uno o dos principios activos.
- 1.3 Forma farmacéutica.
- 1.4 Vía de administración.
- 1.5 Presentación del producto.
- 1.6 Vida útil propuesta y condiciones de almacenamiento.
- 1.7 Grupo terapéutico.
- 1.8 Modalidad de venta.
- 1.9 Tipo de producto (innovador, multiorigen, etc.).
- 1.10 Categoría de registro (nuevo, renovación).
- 1.11 Metodología analítica (farmacopeica y no farmacopeica).
- 1.12 Estándar de referencia, cuando aplique.

2. Datos del fabricante y acondicionador:

- 2.1 Nombre del o de los laboratorios que participan en la fabricación.
- 2.2 Dirección, teléfono, fax y correo electrónico.

- 2.3 Etapa de fabricación.
- 2.4 País de laboratorio fabricante.
- 2.5 Número de Licencia Sanitaria o Permiso Sanitario de Funcionamiento y fecha de vencimiento (cuando sea nacional).

3. Datos del Titular del Producto:

- 3.1 Nombre.
- 3.2 Dirección, teléfono, fax y correo electrónico.
- 3.3 País.

4. Datos del o los Distribuidores:

- 4.1 Nombre del o de los distribuidores.
- 4.2 Dirección, teléfono, fax y correo electrónico.
- 4.3 Número de Licencia Sanitaria o Permiso Sanitario de Funcionamiento y fecha de vencimiento.

Nota: Para Honduras, El Salvador, estos datos son optativos.

5. Datos del Representante Legal:

- 5.1 Nombre.
- 5.2 Número de documento de identidad.
- 5.3 Dirección, teléfono, fax y correo electrónico.

6. Datos de Profesional Responsable:

- 6.1 Nombre.
- 6.2 Número de documento de identidad.
- 6.3 Dirección, teléfono, fax y correo electrónico.
- 6.4 Número Colegiado ó de Inscripción Químico Farmacéutico.

7. Leyenda que le dé carácter de Declaración Jurada a la solicitud.

--FIN DEL REGLAMENTO TÉCNICO--

ANEXO DE LA RESOLUCIÓN No. 188-2006 (COMIECO-XL)

**REGLAMENTO
TÉCNICO
CENTROAMERICANO**

RTCA 11.03.39: 06

**PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. VALIDACIÓN DE
MÉTODOS ANALÍTICOS PARA LA
EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS
MEDICAMENTOS**

Correspondencia: No hay correspondencia con ninguna norma internacional

ICS 11.120.01

RTCA 11.03.39:06

Reglamento Técnico Centroamericano editado por:

- § **Ministerio de Economía, MINECO**
 - § **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT**
 - § **Ministerio de Fomento, Industria y Comercio, MIFIC**
 - § **Secretaría de Industria y Comercio, SIC**
 - § **Ministerio de Economía, Industria y Comercio, MEIC**
-

INFORME

Los respectivos Comités Técnicos de Normalización y de Reglamentación Técnica a través de los Entes de Normalización y de Reglamentación Técnica de los Estados Parte del Protocolo de Guatemala y sus sucesores, son los organismos encargados de realizar el estudio o la adopción de los Reglamentos Técnicos. Están conformados por representantes de los sectores Académico, Consumidor, Empresa Privada y Gobierno.

Este documento fue aprobado como Reglamento Técnico Centroamericano, RTCA 11.03.39:06, Productos Farmacéuticos. Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos, por los Subgrupos de Medidas de Normalización y de Medicamentos y Productos Afines de los Países de la Región Centroamericana. La oficialización de este reglamento técnico, conlleva la aprobación por el Consejo de Ministros de Integración Económica de Centroamérica (COMIECO)

MIEMBROS PARTICIPANTES DEL SUBGRUPO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS AFINES

Por Guatemala

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

Por El Salvador

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social
Consejo Superior de Salud Pública

Por Nicaragua

Ministerio de Salud

Por Honduras

Secretaría de Salud

Por Costa Rica

Ministerio de Salud

1. OBJETO

Este reglamento técnico tiene por objeto establecer las directrices para la validación de métodos analíticos fisicoquímicos y microbiológicos utilizados en el control de calidad de medicamentos.

2. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Las directrices del presente reglamento técnico deben ser aplicadas a todos los métodos analíticos no oficiales y oficiales utilizados para el control de calidad de medicamentos con el objetivo de cumplir las normativas vigentes de buenas prácticas de manufactura y buenas prácticas de laboratorio. Los laboratorios de control de calidad que utilizan métodos analíticos oficiales deben únicamente comprobar la linealidad y precisión del sistema.

3. DEFINICIONES

3.1 Autoridad reguladora: Ente responsable del Registro Sanitario y/o Vigilancia Sanitaria de cada Estado Parte.

3.2 Especificidad; selectividad: Capacidad de evaluar, medir e identificar simultánea o separadamente, los analitos de interés de forma inequívoca sin interferencias de impurezas, productos de degradación, compuestos relacionados, excipientes u otras sustancias previsible presentes en la matriz de la muestra.

3.3 Exactitud; veracidad: Es la proximidad entre los resultados de la prueba obtenidos mediante ese método y el valor verdadero.

3.4 Impurezas: Sustancias ajenas a la fórmula cuali-cuantitativa que pueden provenir de los procesos de fabricación y de almacenamiento, incluyendo la degradación de las materias primas (principios activos y productos farmacéuticos auxiliares) y formas de dosificación. La presencia de contaminantes en el producto terminado es indicativa del incumplimiento de las buenas prácticas de fabricación. Estos contaminantes se consideran en algunos casos impurezas y pueden establecerse límites para los mismos.

3.5 Intervalo: amplitud entre las concentraciones inferior y superior de analito (incluyendo esos niveles), en la cual se puede determinar el analito con un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad utilizando el método según se describe

3.6 Límite de cuantificación: Mínima cantidad del analito en una muestra que puede ser cuantitativamente determinada con precisión y exactitud aceptable. Es un parámetro

del análisis cuantitativo para niveles bajos de compuestos en matrices de muestra y se usa particularmente para la determinación de, impurezas y productos de degradación.

3.7 Límite de detección: Mínima cantidad de analito en una muestra que puede ser detectada por una única medición, pero no necesariamente cuantificada con un valor exacto. Es comúnmente expresado como concentración del analito.

3.8 Linealidad: capacidad para obtener resultados de prueba que sean proporcionales ya sea directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, a la concentración de analito en muestras en un intervalo dado.

3.9 Método analítico: Adaptación específica de una técnica analítica para un propósito de medición seleccionado, en la cual se identifican los recursos materiales y el procedimiento.

3.10 Microorganismos viables: Organismos microscópicos como bacterias y hongos con capacidad de reproducción y dan lugar a la formación de colonias.

3.11 Neutralización: Proceso que bloquea el efecto de un agente preservante por la adición de un agente químico o por dilución.

3.12 Parámetros de desempeño analítico; parámetros de mérito o elementos requeridos para el ensayo de validación: Características de validación que necesitan ser evaluadas y que típicamente corresponden a la siguiente lista: exactitud, precisión, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, linealidad e intervalo de linealidad.

3.13 Precisión: Expresa el grado de concordancia entre una serie de mediciones individuales obtenidas de múltiples muestreos de una misma muestra homogénea original o bien a partir de varias muestras obtenidas por dilución de la muestra bajo condiciones establecidas. Existen tres formas de determinación: repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad.

3.14 Procedimiento analítico: Descripción detallada de los pasos necesarios para aplicar un método analítico.

3.15 Procedimiento analítico oficial: Descripción detallada de los pasos necesarios para aplicar un método analítico estandarizado y validado contenido en las bibliografías de referencias oficiales, según listado armonizado por los Países de la Región Centroamericana (Resolución 93-2002, COMIECO 24, Septiembre 2002)

3.16 Procedimiento analítico no oficial: Descripción detallada de los pasos necesarios para aplicar un método analítico desarrollado por el fabricante para la verificación de la calidad de su producto.

3.17 Prueba de detección de microorganismos patógenos: Determina la presencia de microorganismos nocivos específicos en una muestra.

3.18 Prueba de efectividad antimicrobiana: Determina la efectividad de los agentes preservantes en la muestra.

3.19 Prueba de esterilidad: Determinación de la ausencia de microorganismos viables en la muestra.

3.20 Prueba de límite microbiano: Es el recuento de los microorganismos viables presentes en una muestra no estéril, para determinar si se encuentra dentro de los límites establecidos

3.21 Prueba de promoción del crecimiento: Determina la capacidad del medio de cultivo para permitir el crecimiento de determinados microorganismos viables.

3.22 Prueba de recuperación microbiológica: Determina la neutralización provocada por los agentes preservantes u otros agentes que causen inhibición del crecimiento de microorganismos viables.

3.23 Validación: Establecimiento de la evidencia documental que un procedimiento analítico conducirá con un alto grado de seguridad a la obtención de resultados precisos y exactos dentro de las especificaciones y atributos de calidad previamente establecidos.

3.24 Validación de un procedimiento analítico: Procedimiento para establecer pruebas documentales que demuestren científicamente que un método analítico tiene las características de desempeño que son adecuadas para cumplir los requerimientos de las aplicaciones analíticas pretendidas. Implica la demostración de la determinación de las fuentes de variabilidad y del error sistemático y al azar de un procedimiento, no sólo dentro de la calibración sino en el análisis de muestras reales.

4. PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS QUE SON OBJETO DE VALIDACIÓN

Se deben validar los siguientes procedimientos analíticos químicos, físicos y microbiológicos:

4.1 Categoría I: pruebas cuantitativas del contenido del (los) principio(s) activo(s), constituyen procedimientos químicos o microbiológicos que miden el (los) analito(s) presente(s) en una muestra determinada.

4.2 Categoría II: pruebas para la determinación del contenido de impurezas o de valores límites para el control de impurezas. Pueden ser pruebas cuantitativas o una prueba cualitativa para determinar si la impureza está presente en la muestra por encima o por debajo de un valor límite especificado. Cualquiera de los dos pretende reflejar con

exactitud las características de pureza de la muestra. Los parámetros de validación requeridos por una prueba cuantitativa son diferentes a los de una prueba cualitativa de cumplimiento de límite.

4.3 Categoría III: pruebas físico químicas de desempeño. Constituyen procedimientos de ensayo que miden características propias del desempeño del medicamento, por ejemplo la prueba de disolución. Las características de la validación son diferentes a las de las otras pruebas, aunque las pueden incluir

4.4 Categoría IV: pruebas de identificación. Aquellas que se realizan para asegurar la identidad de un analito en una muestra. Esto normalmente se realiza por comparación de una propiedad de la muestra, contra la de un estándar de referencia, por ejemplo espectros, comportamiento cromatográfico, reactividad química y pruebas microcristalinas.

4.5 Pruebas microbiológicas: aquellas que se realizan para asegurar la calidad microbiana del medicamento.

Los parámetros de mérito para cada categoría de prueba se detallan en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Parámetros de desempeño de los procedimientos analíticos físico-químicos y potencia microbiológica.

Categoría de prueba Parámetro de desempeño	Categoría I	Categoría II		Categoría III	Categoría IV
	Principio(s) activo(s)	Prueba de límite Cuantitativa	Prueba de límite Cualitativa	Físico químico desempeño	Identificación
Exactitud	SI	SI	*	*	NO
Precisión	SI	SI	NO	SI	NO
Especificidad	SI	SI	SI	*	SI
Límite de Detección	NO	NO	SI	*	NO
Límite de Cuantificación	NO	SI	NO	*	NO
Linealidad	SI	SI	NO	*	NO
Intervalo	SI	SI	*	*	NO

* Puede requerirse dependiendo de la naturaleza del ensayo.

Tabla 2. Parámetros de desempeño de los procedimientos microbiológicos

Tipo de prueba Parámetro de desempeño	Límite microbiano y detección de microorganismos patógenos	Esterilidad	Efectividad antimicrobiana
Efectividad del medio de cultivo (Promoción de crecimiento)	SI	SI	SI
Efectividad del método de neutralización de los agentes preservantes	SI	SI	SI

5. DE LA DOCUMENTACIÓN QUE DEBE PRESENTARSE PARA LA REVISIÓN DE LOS MÉTODOS ANALÍTICOS VALIDADOS

Para la revisión por parte de la Autoridad Reguladora de los métodos validados, el informe del estudio de validación debe contener la siguiente documentación:

- a. Descripción detallada del procedimiento analítico.
- b. Descripción de los parámetros de desempeño evaluados según las tablas 1 y 2.
- c. Evaluación y cálculos estadísticos para la verificación de los parámetros de desempeño.
- d. Resumen de los resultados instrumentales obtenidos (áreas o absorbancias impresas).
- e. Resumen de los resultados de la validación obligatoriamente en idioma español/castellano o debidamente traducido.
- f. Conclusiones deben ser obligatoriamente entregadas en idioma español/castellano o debidamente traducidas.

6. RECHAZO DE LA DOCUMENTACIÓN PRESENTADA

La documentación presentada será rechazada si se detectan incongruencias técnicas o científicas, inadecuado soporte estadístico de las conclusiones o fallas en el diseño experimental o en la realización de la validación. Una vez comunicado por la Autoridad Reguladora el rechazo de una documentación de validación, el interesado cuenta con el tiempo establecido por la legislación propia de cada país de la Región Centroamericana para resolver la inconformidad.

7. BIBLIOGRAFÍA

- § Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology ICH Q2 (R1) Step 4 version, Nov 2005.
- § Validation of Compendial Methods. General Chapter <1225> <1227> US Pharmacopeia 29, United States Pharmacopeical Convention, Inc., Rockville MD.2006.
- § ISO/IEC 17025:2005 Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración.
- § Glosario de Medicamentos, Desarrollo Evaluación y Uso. Organización Panamericana de la Salud.- Washington D.C.: OPS, c1999,

8. VIGILANCIA Y VERIFICACIÓN

La vigilancia y verificación de este reglamento técnico corresponde a la Autoridad Reguladora de cada país.

9. TRANSITORIO

Este reglamento entrará en vigencia doce meses después de la fecha de la firma de la resolución COMIECO.

**REGLAMENTO
TÉCNICO
CENTROAMERICANO**

RTCA 11.03.47:07

**PRODUCTOS FARMACEUTICOS.
MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO.
VERIFICACION DE LA CALIDAD.**

Correspondencia: No hay correspondencia con ninguna norma internacional

ICS 11.120.01

RTCA 11.03.47:07

Reglamento Técnico Centroamericano editado por:

Ministerio de Economía, MINECO
Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT
Ministerio de Fomento, Industria y Comercio, MIFIC
Secretaría de Industria y Comercio, SIC
Ministerio de Economía, Industria y Comercio, MEIC

INFORME

Los respectivos Comités Técnicos de Normalización y de Reglamentación Técnica a través de los Entes de Normalización y de Reglamentación Técnica de los Países de la Región Centroamericana y sus sucesores, son los organismos encargados de realizar el estudio o la adopción de los Reglamentos Técnicos. Están conformados por representantes de los sectores Académico, Consumidor, Empresa Privada y Gobierno.

Este documento fue aprobado como Reglamento Técnico Centroamericano, RTCA 11.03.47:07 Productos farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la calidad, por los Subgrupos de Medidas de Normalización y de Medicamentos y Productos Afines de los Países de la Región Centroamericana. La oficialización de este reglamento técnico, conlleva la ratificación por el Consejo de Ministros de Integración Económica de Centroamérica (COMIECO)

MIEMBROS PARTICIPANTES DEL SUBGRUPO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS AFINES**Por Guatemala**

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

Por El Salvador

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social
Consejo Superior de Salud Pública

Por Nicaragua

Ministerio de Salud

Por Honduras

Secretaría de Salud

Por Costa Rica

Ministerio de Salud

1. OBJETO

Este reglamento técnico tiene por objeto establecer las pruebas analíticas que deben ser realizadas para comprobar la calidad de los medicamentos por parte de la autoridad reguladora.

2. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Las disposiciones de este reglamento son de aplicación para todos los medicamentos importados y fabricados en los países de la región Centroamericana.

3. DOCUMENTOS A CONSULTAR

RTCA 11.01.02:04 Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano.

4. DEFINICIONES

4.1 Autoridad reguladora: Ente responsable del Registro Sanitario y/o Vigilancia Sanitaria de cada país Centroamericano.

4.2 Calidad: Naturaleza esencial de un producto y la totalidad de sus atributos y propiedades, las cuales determinan su idoneidad para los propósitos a los cuales se destina.

4.3 Características organolépticas: Son características que se confieren a las formas farmacéuticas tales como forma, color, olor, sabor, homogeneidad, textura u otros; los cuales se determinan a través de los sentidos.

4.4 Especificaciones: Descripción de los requisitos que debe satisfacer el material inicial, el material de empaque y los productos intermedios, a granel y terminados. Dichos requisitos incluyen características organolépticas y propiedades físicas, químicas, microbiológicas y biológicas.

4.5 Forma farmacéutica: Es la forma física que se le da a un medicamento, la cual facilita la dosificación del o de los principios activos para que puedan ejercer su acción en el lugar y tiempo.

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

4.7 Muestra: Parte o porción finita representativa de un material, un lote de producción o de medicamentos almacenados, transportados o en uso que se someten a análisis a efecto de verificar las características de calidad o su adecuación para el uso.

4.8 Muestra de retención/Contra muestra: Cantidad de unidades representativas de cada lote de producto terminado, materia prima o material de envase, almacenada por un período de tiempo establecido y en cantidad suficiente para repetir el análisis completo.

5. EVALUACIÓN TÉCNICA

5.1 Etiquetado

Debe cumplir con el RTCA 11.01.02:04 Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano.

5.2 Pruebas

Las pruebas indicadas en la Tabla N°1 se realizarán cuando apliquen, de acuerdo a las especificaciones individuales de cada producto según lo indiquen las farmacopeas oficiales (anexo 4, Resolución 93-2002, COMIECO-XXIV, septiembre 2002) o lo declarado por el fabricante o el titular en el registro sanitario. Las pruebas declaradas a continuación, son los parámetros indicados para evaluar la calidad de las diferentes formas farmacéuticas.

Tabla N° 1. Pruebas físicas, químicas y microbiológicas

Forma farmacéutica	Pruebas
Tabletas con o sin recubrimiento	Características organolépticas Peso promedio* Friabilidad Fuerza de ruptura* Desintegración Contenido de agua Identificación de (los) principio(s) activo(s) Uniformidad de Unidades de Dosificación: Variación de Peso y Uniformidad de Contenido. Valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s) Disolución Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas Recuento microbiano

Continúa

Tabla N° 1. Pruebas físicas, químicas y microbiológicas (continuación)

Forma farmacéutica	Pruebas
Cápsulas de gelatina dura y blanda	Características organolépticas de la cápsula y de su contenido Peso promedio* Desintegración Contenido de agua Identificación de (los) principio(s) activo(s) Uniformidad de Unidades de Dosificación: Variación de Peso y Uniformidad de Contenido. Valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s) Disolución Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas Recuento microbiano
Soluciones y Emulsiones (orales y tópicos)	Características organolépticas Volumen de entrega pH Densidad relativa o peso específico Viscosidad* Contenido de alcohol Identificación de (los) principio(s) activo(s) Uniformidad de Unidades de Dosificación Valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s) Impurezas: sustancias relacionadas o productos de degradación Recuento microbiano
Suspensiones (orales y tópicos)	Características organolépticas Volumen de entrega pH Densidad relativa o peso específico Viscosidad* Identificación de (los) principio(s) activo(s) Uniformidad de Unidades de Dosificación Valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s) Disolución Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas Recuento microbiano
Soluciones, Emulsiones y Suspensiones (inyectables, oftálmicas y óticas estériles)	Características organolépticas Volumen en envase pH Identificación de (los) principio(s) activo(s) Valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s) Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas Uniformidad de Unidades de Dosificación Esterilidad Endotoxinas bacterianas (sólo en inyectables)

Continúa

Tabla N° 1. Pruebas físicas, químicas y microbiológicas (continuación)

Forma farmacéutica	Pruebas
<p>Polvos y granulados (orales y tópicos)</p> <p>Polvos y granulados (orales y tópicos) para reconstituir</p>	<p>Características organolépticas (sin reconstituir y reconstituido)</p> <p>Contenido de agua</p> <p>Tiempo de reconstitución (indicado por el fabricante)</p> <p>Uniformidad de Unidades de Dosificación</p> <p>Llenado mínimo/ Volumen de entrega</p> <p>Variación de peso</p> <p>pH</p> <p>Identificación de (los) principio(s) activo(s)</p> <p>Valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s)</p> <p>Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas</p> <p>Recuento microbiano</p>
<p>Polvos para reconstituir (inyectables)</p>	<p>Características organolépticas (sin reconstituir y reconstituido)</p> <p>Contenido de agua</p> <p>Tiempo de reconstitución (indicado por el fabricante)</p> <p>pH</p> <p>Partículas visibles</p> <p>Volumen en envase</p> <p>Identificación de (los) principio(s) activo(s)</p> <p>Valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s)</p> <p>Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas</p> <p>Esterilidad</p> <p>Endotoxinas bacterianas</p>
<p>Cremas, Ungüentos, Pastas y Geles (tópicos)</p>	<p>Características organolépticas</p> <p>Llenado mínimo</p> <p>pH</p> <p>Identificación de (los) principio(s) activo(s)</p> <p>Valoración, potencia o concentración del (o los) principio(s) activo(s)</p> <p>Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas</p> <p>Recuento microbiano</p>
<p>Cremas, Ungüentos y Geles (oftálmicas)</p>	<p>Características organolépticas</p> <p>Llenado mínimo</p> <p>pH</p> <p>Contenido de agua</p> <p>Identificación de (los) principio(s) activo(s)</p> <p>Valoración, potencia o concentración del (o los) principio(s) activo(s)</p> <p>Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas</p> <p>Partículas metálicas</p> <p>Esterilidad</p>

Continúa

Tabla N° 1. Pruebas físicas, químicas y microbiológicas (Final)

Forma farmacéutica	Pruebas
Supositorios (rectales, uretrales y vaginales) y supositorios en tabletas o cápsulas vaginales	Características organolépticas Peso promedio* Desintegración Tiempo de fusión* Identificación de (los) principio(s) activo(s) Uniformidad de Unidades de Dosificación: Variación de Peso o Uniformidad de Contenido. Valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s) Disolución Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas Recuento microbiano
Aerosoles, atomizadores e inhaladores	Características organolépticas Llenado mínimo Número total de descarga por envase pH Identificación de (los) principio(s) activo(s) Valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s) Uniformidad de dosis liberada Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas Velocidad de descarga Prueba de fuga (si la válvula es dosificadora) Cantidad descargada (si la válvula es de descarga continua) Prueba de presión (si la válvula es de descarga continua) Recuento microbiano
Sistemas transdérmicos y emplastos o cintas adhesivas	Características organolépticas Peso promedio* Identificación de (los) principio(s) activo(s) Valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s) Uniformidad de Unidades de Dosificación: Variación de Peso o Uniformidad de Contenido. Liberación de fármaco (Disolución, sólo en sistemas transdérmicos) Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas Recuento microbiano
Implantes	Características organolépticas Peso promedio* Uniformidad de Unidades de Dosificación. Identificación de (los) principio(s) activo(s) Valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s) Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas Esterilidad

* Las pruebas descritas sólo se realizarán cuando exista un cambio en las características físicas de la forma farmacéutica.

NOTAS:

1. En el caso de denuncia o no conformidad en la calidad del producto, las pruebas incluidas en la tabla N° 1 constituyen pruebas que pueden ser efectuadas independientemente si el producto es farmacopeico o no.
2. En el anexo A se indica la cantidad de muestras y muestras de retención/ contra muestra que deben ser tomadas o retenidas para realizar las pruebas mencionadas en la tabla N° 1.

6. BIBLIOGRAFÍA

Arias, T D. Glosario de Medicamentos: Desarrollo Evaluación y Uso. Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C.: OPS. 1999.

Farmacopea de los Estados Unidos 30 y Formulario Nacional 25. Trigésima edición. The United States Pharmacopeial Convention Inc. USA. 2007.

7. VIGILANCIA Y VERIFICACIÓN

La vigilancia y verificación de este Reglamento Técnico Centroamericano corresponde a la Autoridad Reguladora de cada país.

**Anexo A
(Normativo)**

**CANTIDAD DE MUESTRAS REQUERIDAS PARA LA VERIFICACION DE LA CALIDAD DE LOS
MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO**

PRODUCTO	CANTIDAD (unidades)		
	MUESTRA	MUESTRA DE RETENCIÓN/ Contra Muestra	Total de muestras
Aerosoles, atomizadores e inhaladores (sin antibiótico)	10	10	20
Aerosoles, atomizadores e inhaladores (con antibiótico)	15	15	30
Cápsulas, grageas, tabletas	60	60	120
Líquidos orales (suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones)	13	13	26
Líquidos tópicos (soluciones, suspensiones y emulsiones)	13	13	26
Líquidos orales empacados en contenedores de dosis unitaria	13	13	26
Polvos y granulados (frascos/ sobres) con menos 150 g	20	20	40
Polvos y granulados (frascos/ sobres) con más 150 g	10	10	20
Inyectables menor e igual a 3 mL	50	50	100
Inyectable de 5 a 10 mL	30	30	60
Inyectable de 20 a 100mL	10	10	20
Inyectables más de 100 mL	7	7	14
Cremas, geles y ungüentos tópicos (sin antibiótico)	15	15	30
Cremas, geles y ungüentos tópicos (con antibiótico)	20	20	40
Polvos y liofilizados estériles (inyectables)	20	20	40
Soluciones Óticas y Nasaes	30	30	60
Supositorios o supositorios en tabletas	30	30	60
Parches transdérmicos y emplastos o cintas adhesivas	15	15	30
Implantes	15	15	30
Ungüentos, cremas, soluciones y suspensiones oftálmicas (sin antibióticos)	30	30	60
Ungüentos, cremas, soluciones y suspensiones oftálmicas (con antibióticos)	40	40	80
Lata con más de 200 g de polvo	3	3	6
Sueros orales en solución	3	3	6

**REGLAMENTO TÉCNICO
CENTROAMERICANO**

RTCA 11.01.04:10

Primera Actualización

**PRODUCTOS FARMACEUTICOS. ESTUDIOS DE
ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS PARA USO
HUMANO**

CORRESPONDENCIA: Este reglamento no tiene correspondencia con ninguna norma internacional.

ICS 11.120.1

RTCA 11.01.04:10

Reglamento Técnico Centroamericano, editado por:

- Ministerio de Economía, MINECO
 - Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT
 - Ministerio de Fomento, Industria y Comercio, MIFIC
 - Secretaría de Industria y Comercio, SIC
 - Ministerio de Economía Industria y Comercio, MEIC
-

INFORME

Los respectivos Comités Técnicos de Normalización y de Reglamentación Técnica a través de los Entes de Reglamentación Técnica de los Países de la Región Centroamericana, son los organismos encargados de realizar el estudio o la adopción de los Reglamentos Técnicos. Están conformados por representantes de los sectores Académico, Consumidor, Empresa Privada y Gobierno.

Este Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamento para Uso Humano, Primera Actualización; fue adoptado por los Subgrupos de Medicamentos y Productos Afines y de Medidas de Normalización de la Región Centroamericana. La oficialización de este Reglamento Técnico, conlleva la aprobación por el Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO).

MIEMBROS PARTICIPANTES

Por Guatemala

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

Por El Salvador

Consejo Superior de Salud Pública
Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

Por Nicaragua

Ministerio de Salud

Por Honduras

Secretaria de Salud

Por Costa Rica

Ministerio de Salud

1. OBJETO

Establecer las directrices para efectuar los estudios de estabilidad con la finalidad de determinar el período de validez de los medicamentos.

2. CAMPO DE APLICACIÓN

Las disposiciones de este Reglamento son de aplicación para todos aquellos medicamentos, sean estos importados o fabricados en el territorio de los Estados Parte.

Este Reglamento no aplica a los siguientes productos: suplementos dietéticos o nutricionales, magistrales, homeopáticos, radiofármacos y naturales medicinales.

3. DEFINICIONES Y TERMINOLOGÍA

3.1. Bracketing (Diseño de análisis de extremos): diseño de un programa de estabilidad en el cual sólo las muestras de los extremos de ciertos factores del diseño (por ejemplo concentración y tamaño de empaque), son analizados en todos los tiempos como en un diseño completo. El diseño asume que la estabilidad de cualquiera de los niveles intermedios está representada por los resultados de los extremos analizados. En otras palabras, cuando un medicamento tiene la misma forma cualitativa en el mismo material de envase, en presentaciones con diferentes concentraciones de fármaco, se puede presentar los resultados del estudio de estabilidad de las presentaciones con la menor y mayor concentración del fármaco.

3.2. Condiciones definidas de almacenamiento: condiciones específicas, diferentes a las condiciones normales de almacenamiento, que rotulan en el envase de los productos inestables a determinadas temperaturas y humedades o al contacto con la luz.

3.3. Condiciones de almacenamiento controlado: temperatura y humedad relativa establecidas para realizar los estudios de estabilidad.

3.4. Condiciones de almacenamiento extremas: condiciones que no cumplen con las condiciones normales o naturales de almacenamiento.

3.5. Dictamen: resolución que emite una autoridad reguladora con base a evidencias técnicas objetivas.

3.6. Estabilidad: capacidad que tiene un producto o un principio activo de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad establecidas, para la zona climática IV.

3.7. Estudios de estabilidad: pruebas que se efectúan para obtener información sobre las condiciones en las que se deben procesar y almacenar las materias primas o los productos semielaborados o los productos terminados, según sea el caso. Las pruebas de estabilidad

también se emplean para determinar periodo de validez del medicamento en su envase primario original y en condiciones de almacenamiento especificadas.

3.8. Estudios acelerados de estabilidad: estudios diseñados con el fin de aumentar la tasa de degradación química o física de un medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento. Estos estudios tienen como objeto determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación o predecir periodo de validez del medicamento, en condiciones normales de almacenamiento. El diseño de estos estudios puede incluir temperaturas elevadas, altas humedades y exposición a la luz intensa. Los resultados de los estudios acelerados de estabilidad deben ser complementados por los estudios efectuados en condiciones de almacenamiento normales o en condiciones definidas de almacenamiento.

3.9. Estudios de estabilidad a largo plazo (tiempo real): aquellos en que se evalúan las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el período de vencimiento, bajo condiciones controladas de almacenamiento.

3.10. Envase /empaque primario: todo material que tiene contacto directo con el producto, con la misión específica de protegerlo de su deterioro, contaminación o adulteración y facilitar su manipulación.

3.11. Envase/empaque secundario: todo material que tiene contacto con uno o más envases primarios, con el objeto de protegerlos y facilitar su comercialización hasta llegar al consumidor final.

3.12. Fecha de expiración: aquella que señala el final del período de eficacia del o los principios activos del medicamento y a partir de la cual no deben administrarse; basándose en estudios de estabilidad.

3.13. Lote: cantidad específica de cualquier material que haya sido manufacturado bajo las mismas condiciones de operación y durante un periodo determinado, que asegura características y calidad uniforme dentro de ciertos límites especificados y es producido en un ciclo de manufactura.

3.14. Lote piloto: aquel producido para fines experimentales, generalmente de menor tamaño que el lote de producción. Un lote piloto puede elaborarse para destinarlo a estudios de estabilidad o estudios clínicos. El lote piloto no será menor del 10% del tamaño del lote de producción.

3.15. Matrixing (Diseño de análisis de matriz): técnica estadística que se emplea para llevar a cabo estudios de estabilidad en los que en cada tiempo de toma de muestras, solamente se analiza una fracción del total de muestras sometidas a las condiciones definidas para el estudio, de manera tal que en el siguiente tiempo de análisis se selecciona otro grupo de muestras diferentes y así sucesivamente hasta el final del estudio.

3.16. Medicamento o producto farmacéutico: toda sustancia simple o compuesta, natural o sintética, o mezcla de ellas, con forma farmacéutica definida, destinada al diagnóstico,

prevención, tratamiento, alivio o cura de enfermedades o síntomas asociados a ellas en los seres humanos.

3.17. Número de lote: cualquier combinación de letras, números o símbolos que sirven para la identificación de un lote.

3.18. Período de validez: intervalo de tiempo en que se espera que un medicamento, después de su producción, permanezca dentro de las especificaciones aprobadas. Este período es utilizado para establecer la fecha de expiración individual de cada lote.

3.19. Período de validez comprobado: lapso de tiempo determinado mediante estudios de estabilidad en condiciones controladas de almacenamiento, realizados con el producto envasado en su sistema envase-cierre para comercialización.

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

3.21. Principio o ingrediente activo: toda sustancia natural, sintética o semi-sintética, que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifica por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

3.22. Protocolo de estudio de estabilidad: plan detallado que describe la forma como se generan y analizan los datos de estabilidad para la sustentación de un período de validez.

3.23. Sistema envase-cierre: conjunto de materiales de empaque que contienen y protegen la forma farmacéutica, incluye tanto el empaque primario como el secundario, si este último tiene la función de proporcionar protección adicional al producto.

3.24. Zona Climática IV : para fines de este reglamento se utilizará la clasificación de la Organización Mundial de la Salud

3.24.1 Zona climática IVa: Cálida / Húmeda: Condiciones de Almacenamiento a temperatura y humedad relativa de $30^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$, $65\% \pm 5\%$, respectivamente.

3.24.2 Zona climática IVb: Cálida / Húmeda: Condiciones de Almacenamiento a temperatura y humedad relativa de $30^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$ y $75\% \pm 5\%$ respectivamente.

4. CONDICIONES PARA REALIZAR ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

La estabilidad de un medicamento debe realizarse en condiciones controladas o aceleradas.

4.1 Condiciones para realizar estudios acelerados de estabilidad.

Se aplica para el registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro; se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o tres lotes de producción o su combinación con la formulación y el material de empaque / envase primario sometido a registro.

CONDICIONES PARA REALIZAR ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS QUE NO REQUIEREN REFRIGERACION NI CONGELACION	
TIEMPO 6 MESES (180 DIAS)	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	FRECUENCIA DE ANÁLISIS
40° C ± 2° C con 75 % ± 5 % de humedad relativa para formas farmacéuticas sólidas	Inicial 90 días 180 días
40° C ± 2° C para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas	Inicial 90 días 180 días

Notas:

- 1) También puede recomendarse el almacenamiento a temperaturas más altas, por ejemplo: 3 meses 45°C – 50°C y 75 % de Humedad Relativa para la zona IV.
- 2) Se acepta para objeto de este Reglamento Técnico, como mínimo (3 intervalos analíticos: Inicial, final y uno intermedio de los cuales éste último, puede presentarse a un tiempo menor o mayor de 90 días. Se aceptan también 4 ó más intervalos para apoyar el estudio.

CONDICIONES PARA REALIZAR ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN REFRIGERACIÓN		
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	PERIODO MÍNIMO	FRECUENCIA DE ANALISIS
25° C ± 2° C con 60% ± 5% de humedad relativa	No menor de 6 meses	Inicial, 3 y 6 meses

El empaque primario de un medicamento con un principio activo fotosensible debe proporcionar protección a la luz y demostrar que el producto es estable. Para esto debe evaluar un lote conservado bajo condiciones de luz natural o luz artificial que simulen condiciones normales, durante 3 meses, con un análisis inicial y otro final. En el caso que el producto lleve un empaque que lo proteja de la luz, se requerirá únicamente la presentación de documentación técnica que avale dicha protección.

Si el medicamento en estudio no cumple con los requisitos de tiempo, humedad o temperatura descritas en los numerales anteriores, deben realizar estudios de estabilidad a largo plazo bajo condiciones controladas y el tiempo en que se propone conservar o usar el producto, presentando resultados a tiempo inicial, a los 12 meses y el compromiso de presentar los resultados al finalizar los 2 años del estudio.

Cuando en el curso de estudios acelerados se producen cambios significativos se deben efectuar otras pruebas en condiciones intermedias, por ejemplo $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $60\% \pm 5\%$ de humedad relativa. En este caso, la solicitud inicial de registro farmacéutico incluirá datos de al menos 6 meses, provenientes de un estudio de un año.

Se permitirá presentar estudios de estabilidad, utilizando las técnicas de bracketing y matrixing con muestras de 3 lotes.

4.2 Condiciones para realizar estudios de estabilidad a largo plazo

Se efectúan en 3 lotes pilotos o 3 lotes de producción o su combinación en condiciones controladas de almacenamiento según zona climática IV, por un período mínimo, igual al período de caducidad tentativo. Para confirmar el período de caducidad de un medicamento deberá analizarse de acuerdo al siguiente cuadro.

PERIODO	FRECUENCIA DE ANÁLISIS
Primer año	Tiempo Inicial, tiempo intermedio y 12 meses.
Segundo año	24 meses
Tercer año	Cada 12 meses hasta un máximo de 5 años.

Notas:

- 1) Los productos que contienen principios activos menos estables y las formulaciones que no se prestan a estudios experimentales en relación con el almacenamiento a temperatura elevada (por ejemplo supositorios), necesitaran estudios de estabilidad en tiempo real más extensos. El tiempo de conservación propuesto no excederá el doble del período que abarquen los estudios en tiempo real.
- 2) En productos líquidos y semisólidos puede obviarse el requerimiento de la humedad relativa controlada, para la realización de este tipo de estudios.

CONDICIONES PARA REALIZAR ESTUDIOS DE ESTABILIDAD EN MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN REFRIGERACIÓN		
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	PERIODO MÍNIMO	FRECUENCIA DE ANÁLISIS
$5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$	Tiempo no menor de 12 meses	Tiempo Inicial, tiempo intermedio y 12 meses

CONDICIONES PARA REALIZAR ESTUDIOS DE ESTABILIDAD EN MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN CONGELACIÓN		
CONDICIONES DE	PERIODO MÍNIMO	FRECUENCIA DE

ALMACENAMIENTO		ANÁLISIS
-20 °C ± 5°C	Tiempo no menor de 12 meses	Tiempo Inicial, tiempo intermedio y 12 meses

4.3 Modificaciones posteriores al registro

Toda solicitud de modificación posterior al registro requiere la presentación de estudios de estabilidad, cuando se haya modificado uno o más de los siguientes puntos:

4.3.1 El material de empaque o envase primario.

4.3.2 La fórmula en términos cualitativos y cuantitativos. No será necesario presentar estudios de estabilidad del producto con una nueva fórmula cuali-cuantitativa en el caso de modificaciones en las cantidades de excipiente(s) de un máximo de 10% con respecto al peso total de la fórmula (en el caso de líquidos puede ser tanto con respecto al peso como al volumen), siempre y cuando no se le agreguen nuevos excipientes al producto ni se suprima alguno que sea fundamentalmente necesario para su estabilidad, como preservantes, antioxidantes u otros.

Nota 1. De acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura, será responsabilidad del titular del medicamento el llevar a cabo estudios que demuestren que la estabilidad del producto no se ha alterado al cambiar un proveedor de materia prima o alguna característica física de presentación de la materia prima.

4.3.3 El método de fabricación del producto.

4.3.4 El sitio de manufactura:

En el caso de un cambio en el sitio de manufactura, hacia una localización diferente de la original, como cambio de país o ciudad, deben realizarse nuevos estudios de estabilidad acelerados mínimo de dos lotes, por un período mínimo de tres meses con muestras del nuevo sitio de fabricación y con el compromiso de realizar el estudio de estabilidad en condiciones controladas de almacenamiento, por parte del titular o el fabricante y presentarlo ante la autoridad de salud competente. Se otorgará el mismo período de validez aprobado anteriormente al producto siempre y cuando los resultados sean satisfactorios.

Si el cambio de sitio de manufactura, se da en la misma planta o en la misma área climática dentro del mismo país, no será necesario presentar resultados de nuevos estudios de estabilidad, siempre y cuando se mantengan condiciones similares en cuanto a la fórmula, el método de manufactura, los equipos empleados y el sistema envase-cierre.

4.3.5 Empacador Primario: Cuando se realice cambio del empacador primario, no se solicitarán estudios de estabilidad y se mantendrá el periodo de validez autorizado, debiendo presentar una declaración jurada en la que manifieste que se mantienen las mismas condiciones referentes a la fórmula cualicuantitativa, tipo y material de empaque primario, proceso y lugar de manufactura del producto registrado.

4.3.6 Todos aquellos otros factores que puedan afectar la estabilidad del producto a criterio del titular.

5. EVALUACIONES DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE UN MEDICAMENTO

5.1 El estudio de estabilidad de un medicamento, debe incluir las pruebas requeridas para cada forma farmacéutica. Cuando el medicamento no requiere alguna de las pruebas indicadas, deberá sustentarse técnicamente.

5.2 La determinación de las sustancias relacionadas o productos de degradación o ambas, se realizará cuando la monografía lo establezca.

5.3 Parámetros a evaluar

5.3.1 Tabletas, tabletas recubiertas y grageas: concentración de principio activo, características organolépticas, desintegración, disolución y humedad cuando proceda de acuerdo a las características propias del producto.

5.3.2 Cápsulas: concentración de principio activo, características organolépticas del contenido y de la cápsula, disolución y humedad cuando proceda de acuerdo a las características propias del producto.

5.3.3 Emulsiones: concentración de principio activo, características organolépticas, viscosidad y límites microbianos. Cuando proceda de acuerdo a las características propias del producto prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos y esterilidad. Todos los estudios deben llevarse a cabo en muestras en contacto con el envase primario para determinar si existe alguna interacción entre ellos, que afecte la estabilidad del producto.

5.3.4 Soluciones y suspensiones: concentración de principio activo, características organolépticas, pH, límites microbianos y cuando proceda de acuerdo a las características propias del producto suspendibilidad (en suspensiones), pérdida de peso (envase de plástico), prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, esterilidad, materia particulada. Todos los estudios deben de llevarse a cabo en muestras en contacto con el empaque primario para determinar si existe alguna interacción, que afecte la estabilidad del producto.

5.3.5 Polvos o gránulos para solución o suspensión de uso oral: concentración de principio activo, características organolépticas, humedad y cuando proceda de acuerdo a las características propias del producto prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, límite microbiano, éste se debe llevar a cabo en análisis inicial y final. Al reconstituirlo, se deben seguir las instrucciones indicadas en la etiqueta y los parámetros a examinar durante el período de conservación recomendado son: concentración del principio activo, características organolépticas y pH.

5.3.6 Soluciones inyectables, polvos para suspensión inyectable y polvos liofilizados: concentración de principio activo, características organolépticas, humedad y cuando proceda de acuerdo a las características propias del producto prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, esterilidad, pirógenos, endotoxinas bacterianas cuando aplique, éstas se deben llevar a cabo en análisis inicial y final. Si el producto es para reconstituir, se debe preparar de acuerdo a las instrucciones indicadas en la etiqueta y los parámetros a

examinar durante el período de conservación recomendado son: concentración del fármaco, características organolépticas y pH.

5.3.7 Aerosoles y nebulizadores: concentración de principio activo, dosis de aspersión concentración/acción de la válvula cuando aplique, características organolépticas, tamaño de la partícula en las suspensiones. Se deben considerar las pruebas para recuento microbiano.

5.3.8 Cremas, geles, pastas y ungüentos (pomadas): concentración de principio activo, características organolépticas, homogeneidad, viscosidad, pH, límites microbianos. Cuando proceda: prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, tamaño de partícula, pérdida de peso (envase plástico) y esterilidad.

5.3.9 Supositorios y óvulos: concentración de principio activo, temperatura de fusión, características organolépticas, disolución cuando aplique y tiempo de licuefacción.

5.4 Si existen otros parámetros físicos, químicos o biológicos del medicamento que no se mencionen en este reglamento que puedan afectar durante el estudio de estabilidad, se deben determinar de acuerdo a lo establecido en bibliografía internacionalmente reconocida.

5.5 Para las formas farmacéuticas no incluidas en este reglamento, las pruebas físicas, químicas, microbiológicas y biológicas que se deben efectuar durante un estudio de estabilidad, deben ser las reportadas en la bibliografía internacional o del fabricante, debidamente validadas.

5.6 Para obtener un período de vencimiento tentativo, se requiere que los datos analíticos de los estudios acelerados de estabilidad demuestren que los resultados no se salgan de las especificaciones de estabilidad. Se considera que un medicamento sometido a este tipo de estudio ha sufrido cambios significativos cuando:

5.6.1 El Porcentaje de pérdida de potencia inicial está fuera de las especificaciones del producto.

5.6.2 Los productos de degradación o sustancias relacionadas exceden el criterio oficial de aceptación u otro establecido por el fabricante; si no existiera un criterio oficial.

5.6.3 El pH del producto está fuera de las especificaciones aceptadas por el fabricante, en los casos en que sea aplicable.

5.6.4 La disolución está fuera del criterio de aceptación oficial hasta un máximo de 12 unidades ensayadas, en los casos en que sea aplicable.

5.6.5 Si el producto no cumple los parámetros de aceptación establecidos en el RTCA 11.03.47:07 Productos farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la Calidad, se aceptarán desviaciones en los parámetros evaluados, siempre que estén sustentados y documentados por el titular del registro.

5.6.6 Se excede el límite microbiano según el caso.

5.7 Estos datos anteriormente expresados deben ser confirmados con Estudios de estabilidad y en condiciones de almacenamiento especificadas por este Reglamento.

5.8 El período de validez será asignado por el fabricante o titular y autorizado por la Autoridad Reguladora.

5.9 El período de validez asignado por el fabricante o titular, puede ser modificado cuando se justifique con la presentación del estudio de estabilidad a largo plazo, según las condiciones establecidas en el numeral 4.2. Sin embargo no puede ser mayor de 5 años.

5.10 Para los productos biológicos, además de los parámetros descritos, según su forma farmacéutica, se requiere evaluar su potencia como actividad biológica, de acuerdo a lo que establecen las Farmacopeas y la bibliografía reconocida o la propia investigación del fabricante.

5.11 Para un medicamento con la misma fórmula cualitativa en el mismo material de envase, en presentaciones con diferentes concentraciones de principio activo, pueden presentarse los resultados del estudio de estabilidad de las presentaciones con menor y mayor concentración del principio activo.

6. INFORMACIÓN A INCLUIR EN EL FORMATO PARA PRESENTAR RESULTADOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

6.1 Las conclusiones de los estudios de estabilidad deben presentarse firmados por el profesional responsable del estudio o por el profesional técnico designado por el titular. Se pueden admitir también estudios de estabilidad de un laboratorio de referencia firmados por el director técnico de dicho laboratorio.

6.2 Un estudio de estabilidad debe contar con la siguiente información:

6.2.1 Información general:

- a. Nombre comercial y genérico del producto
- b. Forma farmacéutica y concentración del principio activo
- c. Nombre del fabricante y país
- d. Tamaño del lote de producción
- e. Fecha de inicio del estudio y cuando aplique fecha de finalización.
- f. Condiciones del estudio

- g. Se debe incluir las conclusiones del estudio indicando el período de validez solicitado y las condiciones de almacenamiento definidas para el producto, se presentarán las justificaciones, en caso que se requieran. Podrán aceptarse condiciones de almacenamiento, en el etiquetado, indicando una temperatura entre 25 °C y 30 °C (Zona IV) o de la temperatura aprobada para el estudio.
- h. El nombre y la firma del profesional responsable del estudio de estabilidad o por el profesional técnico designado por el titular, así como el nombre del laboratorio y país donde se llevó a cabo dicho estudio. Debe indicarse los criterios de aceptación, de conformidad con los mismos y disposición final.

6.2.2 Información relativa de lotes evaluados

- a) Fórmula cuali-cuantitativa del producto
- b) Número de lote
- c) Fecha de fabricación
- d) Tamaño del lote

6.2.3 Descripción del material de envase y empaque

- a) Empaque primario
- b) Sistema de envase-cierre

6.2.4 Especificaciones del producto

6.2.5 Otros datos que deben presentarse en el reporte de Estabilidad.

- a) Los valores de temperatura y humedad relativa correspondiente a cada grupo de datos cuando aplique.
- b) Los datos de potencia obtenidos correspondientes a cada lote, expresados en términos de valor absoluto o en porcentajes.
- c) Ensayo de disolución (cuando aplique), los resultados deben ser expresados en porcentaje sobre lo etiquetado como promedio del número de unidades según etapa del ensayo y como un rango que incluya el valor mínimo y máximo.
- d) Si las concentraciones no son cuantificables, los resultados deben ser referidos a los límites de sensibilidad del método, expresados en función de la concentración estándar. Cuantificación de los productos de degradación, cuando existan especificaciones de límites.
- e) Los resultados de los estudios de desafío a los preservantes con el fin de demostrar que su actividad se mantiene al final de la vida útil de aquellos medicamentos en los cuales la

concentración de preservante(s) es un parámetro crítico (p. Ej: colirios, inyectables de dosis múltiple).

f) Los demás parámetros indicativos de la estabilidad física, química o microbiológica del producto (según la forma farmacéutica), relevantes a la estabilidad.

g) Se debe incluir las conclusiones del estudio indicando el período de validez solicitado y las condiciones de almacenamiento definidas para el producto, se presentarán las discusiones, en caso que se requieran. Podrán aceptarse condiciones de almacenamiento, en el etiquetado, indicando una temperatura entre 25°C y 30°C (Zona IV) o de la temperatura aprobada para el estudio.

h) El nombre y la firma del profesional responsable del estudio de estabilidad o por el profesional técnico designado por el titular, así como el nombre del laboratorio y país donde se llevó a cabo dicho estudio. Debe indicarse los criterios de aceptación, de conformidad con los mismos y disposición final.

6.2.5 Información relativa de lotes evaluados

a) Fórmula cuali-cuantitativa del producto

b) Número de lote

c) Fecha de fabricación

d) Tamaño del lote

6.2.6 Descripción del material de envase y empaque

a) Empaque primario

b) Sistema de envase-cierre

6.2.7 Especificaciones del producto

6.2.8 Otros datos que deben presentarse en el reporte de Estabilidad.:

a) Los valores de temperatura y humedad relativa correspondiente a cada grupo de datos cuando aplique.

b) Los datos de potencia obtenidos correspondientes a cada lote, expresados en términos de valor absoluto o en porcentajes.

c) Ensayo de disolución (cuando aplique), sus resultados deben ser expresados en porcentaje sobre lo etiquetado como promedio del número de unidades según etapa del ensayo y como un rango que incluya el valor mínimo y máximo.

- d) Si las concentraciones no son cuantificables, los resultados deben ser referidos a los límites de sensibilidad del método, expresados en función de la concentración estándar, cuantificación de los productos de degradación, cuando existan especificaciones de límites.
- e) Los resultados de los estudios de desafío a los preservantes con el fin de demostrar que su actividad se mantiene al final de la vida útil de aquellos medicamentos en los cuales la concentración de preservante(s) es un parámetro crítico (p. Ej: colirios, inyectables de dosis múltiple).
- f) Los demás parámetros indicativos de la estabilidad física, química o microbiológica del producto (según la forma farmacéutica), relevantes a la estabilidad.
- g) Se debe incluir las conclusiones del estudio indicando el período de validez solicitado y las condiciones de almacenamiento definidas para el producto, se presentarán las discusiones, en caso que se requieran. Podrán aceptarse condiciones de almacenamiento, en el etiquetado, indicando una temperatura entre 25°C y 30°C (Zona IV) o de la temperatura aprobada para el estudio.
- h) El nombre y la firma del profesional responsable del estudio de estabilidad o por el profesional técnico designado por el titular, así como el nombre del laboratorio y país donde se llevó a cabo dicho estudio. Debe indicarse los criterios de aceptación, de conformidad con los mismos y disposición final.

6.2.6 Metodología analítica validada para cada parámetro evaluado

Método analítico validado cuando se requiera de acuerdo con el Reglamento Técnico Centroamericano de validación de métodos analíticos vigente.

Cuando se cambie el método analítico durante el estudio de estabilidad, debe demostrarse que los dos métodos son equivalentes mediante un proceso de validación de acuerdo con el Reglamento Técnico Centroamericano de validación de métodos analíticos vigente.

6.2.7 Tablas de resultados con sus fechas de análisis, incluyendo sus especificaciones.

6.2.8 La Autoridad Competente podrá solicitar la presentación de los tratamientos matemáticos y estadísticos a los cuales fueron sometidos los datos para el establecimiento del período de validez propuesto por el fabricante, en aquellos casos en los que existan dudas.

6.2.9 Ensayo de estabilidad

- a) Para medicamentos que deben ser reconstituidos y que son de dosis múltiples presentar datos de estabilidad de la formulación tanto antes como después de la reconstitución. No será necesario presentar estudios de estabilidad después de reconstituido, para los medicamentos de dosis única.
- b) Evaluación y análisis de los datos

- c) Conclusiones
- d) Propuesta de fecha de vencimiento y condiciones de almacenamiento

7. VIGILANCIA Y VERIFICACIÓN

Corresponde la vigilancia y verificación de este Reglamento Técnico a las Autoridades Reguladoras de Medicamentos y otras autoridades competentes de cada Estado Miembro.

8. TRANSITORIO

Los medicamentos que deben renovar su registro sanitario posteriormente a la entrada en vigencia de este reglamento, podrán presentar por una única vez estudios de estabilidad acelerados para respaldar un período de validez por un máximo de 24 meses. Este transitorio estará vigente por un plazo de 12 meses a partir de la entrada en vigencia de este reglamento.

-FIN DEL REGLAMENTO TÉCNICO-

**REGLAMENTO
TECNICO
CENTROAMERICANO**

RTCA 11.01.02:04

**PRODUCTOS FARMACEUTICOS. ETIQUETADO DE PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS PARA USO HUMANO**

CORRESPONDENCIA: Este reglamento no tiene correspondencia con ninguna norma internacional

ICS 11.120

11.01.02:03

Reglamento Técnico Centroamericano, editado por:

- Comisión Guatemalteca de Normas, COGUANOR
- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT
- Ministerio de Fomento, Industria y Comercio, MIFIC
- Secretaría de Industria y Comercio, SIC
- Ministerio de Economía, Industria y Comercio, MEIC

INFORME

Los respectivos Comités Técnicos de Normalización a través de los Entes de Normalización de los Países de la Región Centroamericana, y sus sucesores, son los organismos encargados de realizar el estudio o la adopción de los Reglamentos Técnicos. Están integrados por representantes de la Empresa Privada, Gobierno, Organismos de Protección al Consumidor y Académico Universitario.

Este documento fue aprobado como Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.02:04 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. ETIQUETADO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS PARA USO HUMANO, por los Subgrupos de Medidas de Normalización y Medicamentos y Productos Afines de la Región Centroamericana. La oficialización de este Reglamento Técnico, conlleva la aprobación por una resolución del Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO).

MIEMBROS PARTICIPANTES DEL COMITÉ**Por Guatemala:**

COGUANOR

Por El Salvador:

CONACYT

Por Nicaragua:

MIFIC

Por Honduras:

SIC

Por Costa Rica

MEIC

1. OBJETO

El objeto de este reglamento técnico es establecer los requisitos mínimos que debe cumplir el etiquetado de productos farmacéuticos para uso humano, tanto para los productos del territorio de los Países de la Región Centroamericana, como los extranjeros.

2. CAMPO DE APLICACIÓN

Este reglamento técnico se aplica al etiquetado de todos los productos farmacéuticos para uso humano, cualquiera que sea su modalidad de venta, expedición o suministro.

3. NORMAS A CONSULTAR

RTCA 01.01.10:05 Sistema Internacional de Unidades (SI)

4. DEFINICIONES Y TERMINOLOGÍA

4.1 Acondicionador o emparador: empresa que realiza las operaciones necesarias para que un producto a granel llegue a ser un producto terminado.

4.2 Concentración: es el contenido de principio activo en masa (peso) o volumen, expresado en unidades del Sistema Internacional de Unidades (SI) o en Unidades Internacionales (UI), en función de la forma farmacéutica.

4.3 Denominación del medicamento: la denominación puede ser una denominación común internacional o bien un nombre de marca. Cuando sea un nombre de marca no deberá prestarse a confusión con la denominación común internacional.

4.3.1 Denominación común internacional: es la denominación recomendada por la Organización Mundial de la Salud para los principios activos. También se conoce como nombre genérico.

4.4 Dosis: cantidad total de medicamento que se administra de una sola vez.

4.4.1 Dosis terapéutica: es la cantidad de un medicamento que debe administrarse a un paciente, en un intervalo de tiempo determinado, para producir el efecto terapéutico deseado.

4.4.2 Dosis única: cantidad de medicamento que se prescribe para una sola administración.

4.5 Responsable: es la persona natural o jurídica que responde legalmente por el producto ante las autoridades correspondientes.

4.6 Envase o empaque

4.6.1 Envase primario o empaque primario: recipiente dentro del cual se coloca directamente el medicamento en la forma farmacéutica terminada.

4.6.2 Envase secundario o empaque secundario: recipiente dentro del cual se coloca el envase primario que contiene al medicamento en su forma farmacéutica terminada para su distribución y comercialización.

4.7 Estupefaciente: sustancia que posee alto potencial de dependencia y abuso y que han sido clasificadas como tales en la Convención Única sobre Estupefacientes de las Naciones Unidas.

4.8 Etiquetado o rotulado: Es toda inscripción o leyenda que identifica al producto, que se imprima, adhiera o grabe en la tapadera del envase o empaque primario, y /o envase o empaque secundario.

4.9 Excipiente o vehículo: sustancia libre de acción farmacológica a la concentración utilizada, que determina o modifica la consistencia, forma, volumen y/o propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de las preparaciones farmacéuticas. Un mismo excipiente puede tener una o más funciones.

4.10 Fecha de expiración o vencimiento: fecha colocada en el material de empaque primario y secundario de un producto, para indicar la fecha hasta la cual se espera que el producto satisfaga las especificaciones de calidad. Esta fecha se establece para cada lote.

4.11 Forma farmacéutica: es la forma física que se le da a un medicamento, para facilitar la administración del producto al paciente.

4.12 Inserto, prospecto o instructivo: es la información técnico-científica que se adjunta al producto terminado, el cual debe contener como mínimo los datos necesarios para el uso seguro y eficaz del medicamento que lo contiene.

4.13 Lote: es una cantidad específica de cualquier material que haya sido manufacturado bajo las mismas condiciones de operación y durante un periodo determinado, que asegura características y calidad uniforme dentro de ciertos límites especificados y es producido en un ciclo de manufactura.

4.14 Número de lote: es cualquier combinación de letras, números o símbolos que sirven para la identificación de un lote.

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

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

4.15.1 Producto de venta bajo prescripción médica o receta médica: es el producto farmacéutico autorizado para comercializarse bajo el amparo de una receta médica.

4.15.2 Producto de venta bajo receta médica retenida o especial: es el producto farmacéutico autorizado para comercializarse bajo el amparo de una receta médica retenida especial o no según aplique.

4.15.3 Producto de venta libre: es el producto farmacéutico autorizado para comercializarse sin prescripción médica.

4.16 Nombre de marca: nombre que a diferencia de la denominación común internacional

distingue a un determinado producto farmacéutico, de propiedad exclusiva de un laboratorio y protegido por la ley por un período de tiempo.

4.17 Nombre genérico: nombre empleado para distinguir un principio activo que no está amparado por una marca de fábrica. Es usado comúnmente por diversos fabricantes y reconocido por la autoridad competente para denominar productos farmacéuticos que contienen el mismo principio activo. El nombre genérico se corresponde generalmente con la Denominación Común Internacional.

4.18 Principio activo: toda sustancia o composición química que presenta propiedades preventivas, paliativas o curativas sobre las enfermedades humanas.

Toda sustancia o composición química que pueda ser administrada a los seres humanos con el fin de establecer un diagnóstico clínico, o de restaurar, corregir o modificar sus funciones orgánicas.

4.19 Productos Oficinales o Fórmulas Magistrales: Preparación o producto medicinal hecho por el farmacéutico para atender a una prescripción o receta médica.

4.20 Producto terminado: es el que está en su envase o empaque definitivo, rotulado y listo para ser distribuido y comercializado.

4.21 Prescripción o receta médica: orden suscrita por los profesionales legalmente autorizados, a fin de que uno o más productos farmacéuticos especificados en ella sean dispensados.

4.22 Sicotrópico: medicamento que tiene efecto sobre las funciones síquicas. Específicamente se refiere a cualquier medicamento utilizado para el tratamiento de trastornos o enfermedades mentales.

4.23 Unidosis: forma de presentación de un producto medicamentoso que contiene justamente la cantidad de medicamento necesaria para la administración de una sola dosis.

4.24 Vía de administración: ruta mediante la cual se pone el medicamento en contacto con el ser humano receptor para que pueda ejercer acción local o acción sistémica.

5. CONDICIONES GENERALES DEL ETIQUETADO

El etiquetado o rotulado no debe desaparecer bajo condiciones de manipulación normales, ser fácilmente legible a simple vista y estar redactado en idioma español. Sin embargo, podrá redactarse a la vez en otros idiomas pero la información debe ser esencialmente la misma.

Las etiquetas podrán ser de papel o de cualquier otro material que pueda ser adherido a los envases o empaques o bien de impresión permanente sobre los mismos; siempre y cuando este proceso de impresión no altere la integridad del envase o empaque sobre el cual se realiza dicha impresión.

La impresión de las etiquetas que se adhieran al envase o empaque, podrán estar en el reverso de las mismas, siempre que sean claramente visibles y legibles a través del envase o empaque con su contenido.

Para efectos de etiquetado las cunas, bandejas, burbujas y otros aditamentos, no se consideran envase o empaque secundario.

La concentración de vitaminas, enzimas, antibióticos y otros productos que se declaran en unidades, deberá expresarse en Unidades Internacionales (UI) o en unidades del Sistema Internacional (SI).

Si el producto se va a comercializar sin el envase o empaque secundario, el etiquetado del envase o empaque primario debe cumplir con todos los requisitos indicados para el envase o empaque secundario.

6 ETIQUETADO DE MEDICAMENTOS SEGÚN SU FORMA FARMACÉUTICA

6.1 Comprimidos (tabletas y grageas), cápsulas, trociscos, supositorios, óvulos, parches transdérmicos y otras formas similares (cualquier vía de administración)

6.1.1 Etiquetado del envase / empaque primario

La información mínima que deberá llevar el etiquetado del envase o empaque primario del producto, es la siguiente:

- a) Denominación del medicamento;
- b) Nombre completo del o los principios activos en su denominación común y su concentración bajo la modalidad de unidosis (formulaciones hasta dos principios activos). Se acepta omitir en el blister, los principios activos de medicamentos polifármacos como en el caso de multivitamínicos, siempre y cuando se contemple en el empaque secundario. Para empaques multidosis se acepta no rotular cada una de las dosis, siempre y cuando esta información se conserve para el usuario, según las condiciones de dispensación usual del producto. Esta excepción no aplica para los medicamentos de venta libre.
- c) Nombre de la empresa responsable o laboratorio responsable o logotipo que identifique al laboratorio;
- d) Número de lote;
- e) Fecha de vencimiento;
- f) Contenido, en unidades (solo si se presenta en frascos);
- g) Forma farmacéutica (cuando no tenga envase o empaque secundario),
- h) Vía de administración (cuando no tenga envase o empaque secundario) para supositorios, óvulos, tabletas vaginales aunque tenga envase o empaque secundario.
- i) Número de registro sanitario (cuando no tenga envase o empaque secundario)

6.1.2 Etiquetado del envase / empaque secundario

La información mínima que deberá llevar el etiquetado del envase o empaque secundario del producto, es la siguiente:

- a) Denominación del medicamento;

- b) Número de lote;
- c) Fecha de vencimiento;
- d) Contenido, en unidades;
- e) Forma farmacéutica;
- f) Vía de administración, incluyendo indicación especial sobre la forma de administración cuando aplique.;
- g) Composición del producto por unidad de dosis, indicando los nombres completos de los principios activos con su concentración;
- h) Uso pediátrico o frase equivalente (para productos de uso pediátrico exclusivo);
- i) Manténgase fuera del alcance de los niños o frase similar;
- j) Modalidad de venta;
- k) Número de registro sanitario;
- l) Nombre del laboratorio fabricante y país de origen;
- m) Nombre de la empresa responsable y país (si es diferente al fabricante);
- n) Nombre del laboratorio acondicionador o emparador o codificación que identifique al acondicionador y país (si es diferente al fabricante o al responsable);
- o) Condiciones de almacenamiento
- p) Leyendas especiales (Ver numeral 7)

6.2 Soluciones, jarabes, elíxires, suspensiones, emulsiones, lociones, polvos para preparación de suspensiones o soluciones, inyectables en ampolla, jeringas precargadas, vial o parenterales de gran volumen, aerosoles y otras formas similares (cualquier vía de administración)

6.2.1 Etiquetado del envase / empaque primario

La información mínima que deberá llevar el etiquetado del envase o empaque primario del producto, es la siguiente:

- a) Denominación del medicamento;
- b) Nombre completo del o los principios activos en su denominación común y su concentración. Se acepta omitir en formulaciones con más de dos principios activos siempre y cuando esté justificado por falta de espacio, siempre y cuando se contemple en el empaque secundario;
- c) Nombre de la empresa responsable o laboratorio responsable o logotipo que identifique al laboratorio y país;
- d) Número de lote;
- e) Fecha de vencimiento;
- f) Contenido, en volumen, unidades de dosis o masa;
- g) Forma farmacéutica excepto inyectables cuando tengan empaque secundario;
- h) Vía de administración (se acepta abreviaturas sólo para vía parenteral);
- i) Composición del producto por unidad de dosis indicando el o los principios activos con su concentración (cuando no tiene envase o empaque secundario);
- j) Condiciones de almacenamiento (cuando no tiene envase o empaque secundario);
- k) Modalidad de venta (cuando no tiene envase o empaque secundario);
- l) Agítese antes de usar (sólo para emulsiones y suspensiones);
- m) Forma de preparación o referencia para leer en el instructivo cuando aplique (cuando no tiene envase / empaque secundario);
- n) Tiempo de vida útil después de abierto o preparado cuando aplique;
- o) Advertencia de seguridad sobre peligro de explosión, no exponer al calor, no perforar o arrojar al fuego y evitar el contacto con los ojos (sólo para aerosoles con propelentes)

- inflamables.);
- p) Advertencia de seguridad cuando aplique (excepto cuando por motivos justificados de espacio, no pueda colocarse en el primario).
 - q) Número de registro sanitario (cuando no tiene envase o empaque secundario);
 - r) En caso particular, el etiquetado de productos en envase o empaques de bajo volumen (hasta 5 mL), debe contener como mínimo la información de los apartados a, c,d,e,f, h y l ; la información no consignada debe incluirse en el empaque secundario. Además, el empaque primario debe incluir la información del apartado b, a menos que el producto tenga dos ó más principios activos y cuente con un envase o empaque secundario; y en caso de productos con cadena de frío es indispensable incluir la información del apartado j excepto cuando tenga envase o empaque secundario.

6.2.2 Etiquetado del envase / empaque secundario

La información mínima que deberá llevar el etiquetado del envase o empaque secundario del producto, es la siguiente:

- a) Denominación del medicamento;
- b) Nombre del (los) principio(s) activo(s) y su concentración;
- c) Número de lote;
- d) Fecha de vencimiento;
- e) Contenido en volumen, unidades de dosis o masa;
- f) Forma farmacéutica;
- g) Vía de administración (se acepta abreviaturas sólo para parenteral);
- h) Composición del producto por unidad de dosis indicando los principios activos con su concentración;
- i) Condiciones de almacenamiento;
- j) Modalidad de venta;
- k) Agítese antes de usar (sólo para emulsiones y suspensiones);
- l) Forma de preparación o referencia para leer en el instructivo cuando aplique;
- m) Tiempo de vida útil después de abierto o preparado cuando aplique
- n) Advertencia de seguridad sobre peligro de inflamación, no exponer al calor, no perforar o arrojar al fuego y evitar el contacto con los ojos (sólo para aerosoles con propelentes inflamables);
- o) Advertencia de seguridad cuando aplique para otros productos;
- p) Uso pediátrico o frase equivalente (para productos de uso pediátrico exclusivo);
- q) Manténgase fuera del alcance de los niños o frase similar (excepto cuando el producto es para uso intrahospitalario);
- r) Número de registro sanitario;
- s) Nombre del laboratorio fabricante y país de origen;
- t) Nombre de la empresa responsable y país (si es diferente al fabricante);
- u) Nombre del laboratorio acondicionador o empacador y país o codificación que identifique al acondicionador y país (si es diferente al fabricante o al responsable);
- v) Precauciones, contraindicaciones y advertencias (sino están incluidas en el inserto).
- w) En el caso particular de las vacunas se debe incluir además, la naturaleza y cantidad de adyuvante, preservante, antibiótico y también cualquier otra sustancia agregada que pueda provocar reacciones adversas.
- x) Leyendas especiales (Ver numeral 7)

6.3 Ungüentos, pomadas, cremas, geles, jaleas, pastas y otras formas similares (cualquier vía de administración)

6.3.1 Etiquetado del envase / empaque primario

La información mínima que deberá llevar el etiquetado del envase o empaque primario del producto, es la siguiente:

- a) Denominación del medicamento;
- b) Nombre del (los) principio (s) activo (s) y su concentración;
- c) Nombre de la empresa responsable o laboratorio responsable o logotipo que identifique al laboratorio y país;
- d) Número de lote;
- e) Fecha de vencimiento;
- f) Contenido en volumen, o masa;
- g) Forma farmacéutica;
- h) Vía de administración;
- i) Composición del producto por unidad de medida, (por cada gramo o por cada 100 gramos) indicando los principios activos con su concentración;
- i) Condiciones de almacenamiento (cuando no tiene envase o empaque secundario individual);
- j) Modalidad de venta (cuando no tiene envase o empaque secundario);
- k) Número de registro sanitario (cuando no tiene envase o empaque secundario individual).

6.3.2 Etiquetado del envase / empaque secundario

La información mínima que deberá llevar el etiquetado del envase o empaque secundario del producto, es la siguiente:

- a) Denominación del medicamento;
- b) Nombre del (los) principio (s) activo (s) y su concentración
- c) Número de lote;
- d) Fecha de vencimiento;
- e) Contenido, en volumen, o masa;
- f) Forma farmacéutica;
- g) Vía de administración;
- h) Composición del producto por unidad de medida, (por cada gramo o por cada 100 gramos) indicando los principios activos con su concentración;
- i) Uso pediátrico o frase equivalente para productos de uso pediátrico exclusivo;
- j) Manténgase fuera del alcance de los niños o frase similar;
- k) Condiciones de almacenamiento;
- l) Modalidad de venta;
- m) Número de registro sanitario;
- n) Nombre del laboratorio fabricante y país de origen;
- o) Nombre del empresa responsable y país (si es diferente al fabricante);

- p) Nombre del laboratorio acondicionador o empacador o codificación que identifique al acondicionador y país (si es diferente al fabricante o al responsable);
- q) Precauciones de seguridad y advertencias cuando aplique.

7. LEYENDAS ESPECIALES

El envase o empaque secundario, o el envase o empaque primario cuando el producto no tenga envase o empaque secundario, de medicamentos que contengan los principios activos o excipientes descritos en el listado del anexo 1, deberá llevar las leyendas (o frases similares) que indiquen las acciones citadas en el mismo.

Además deberán llevar leyendas o frases similares a las contenidas en las Normas Farmacológicas de Centroamérica y República Dominicana (NFCARD) en su última versión y otras que sean armonizadas en el marco del proceso de Unión Aduanera Centroamericana.

8. PRODUCTOS DE VENTA LIBRE

Adicionalmente a lo indicado en los Capítulos 6 y 7, los productos de venta libre deberán consignar en el etiquetado del envase / empaque primario si no tienen envase / empaque secundario o en el envase / empaque secundario si no tienen inserto, sus indicaciones, precauciones, contraindicaciones y dosis.

9. PRODUCTOS OFICINALES (FÓRMULAS MAGISTRALES)

La información mínima que deben consignar los productos oficinales (fórmulas magistrales) es la siguiente:

- a) Denominación del medicamento;
- b) Nombre y dirección de la farmacia y nombre del farmacéutico responsable;
- c) Composición del producto por unidad de medida, indicando los principios activos con su concentración e incluyendo en el texto excipientes c.s. ó vehículo c.s.o abreviaturas equivalentes
- d) Vía de administración
- e) Dosis y forma de administración, ejemplo: Poner 2 cucharadas en medio vaso de agua

10. SICOTRÓPICOS O ESTUPEFACIENTES

Adicionalmente a lo indicado en los Capítulos 6 y 7, los medicamentos que contengan estupefacientes o sicotrópicos, deberán imprimir en el envase o empaque secundario, o en el primario si no tienen envase o empaque secundario, la frase: "Precaución, puede crear dependencia" o una frase similar.

11. INSERTO, INSTRUCTIVO O PROSPECTO

Para el caso de productos en los cuales es indispensable incluir indicaciones, advertencias, contraindicaciones, interacciones, dosis, etc., estas pueden ser impresas en el envase / empaque primario, secundario, en el inserto, instructivo o prospecto.

12. CORRESPONDENCIA

Para la elaboración del presente reglamento técnico se tomaron en cuenta los documentos siguientes:

- a) Protocolo del "II Taller de armonización de criterios de registro sanitario de medicamentos para Centroamérica y Panamá", Guatemala, septiembre 17-19, 1998.
- b) Unión Europea, Directiva 92/27/CEE del Consejo de 31 de marzo de 1992, relativa al etiquetado y al prospecto de los medicamentos de uso humano.
- c) Departamento de regulación y control de productos farmacéuticos y afines. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala. Leyendas especiales de impresión obligatoria en empaques de medicamentos. Guatemala, 1998.

13. VIGILANCIA Y VERIFICACIÓN

Corresponde la vigilancia y la verificación de este Reglamento Técnico a las Autoridades Regulatorias de Registro Sanitario de Medicamentos y otras autoridades competentes de cada Estado Miembro.

ANEXO 1

Leyendas especiales

- 1. Tartrazina (uso oral).** No administrar a personas alérgicas a la tartrazina.
- 2. Alcohol bencílico (uso parenteral).** Contiene alcohol bencílico, no administrar a niños menores de seis (6) meses.
- 3. Tetraciclinas.** No administrar a niños menores de ocho (8) años, ni durante el embarazo o lactancia.
- 4. Ácido acetil salicílico.** No administrar a niños menores de doce (12) años con varicela o gripe.
- 5. Acetaminofén (paracetamol).** No administrar más de cinco (5) veces al día la dosis recomendada, ni por más de cinco (5) días consecutivos a niños, ni por más de diez (10) días consecutivos a adultos. Si persiste el dolor o la fiebre por más de tres (3) días consecutivos, consultar al médico.
- 6. Aspartame (uso oral).** Contiene fenilalanina, precaución en pacientes fenilcetonúricos.
- 7. Opio, loperamida o difenoxilato (indicados en diarreas).** Contraindicado en niños menores de dos (2) años. Precaución en embarazo y lactancia.

FIN DEL REGLAMENTO TÉCNICO