

DIARIO OFICIAL



DIRECTORA: Nilda Verónica Menéndez Gil

TOMO N° 438

SAN SALVADOR, JUEVES 30 DE MARZO DE 2023

NUMERO 63

La Dirección de la Imprenta Nacional hace del conocimiento que toda publicación en el Diario Oficial se procesa por transcripción directa y fiel del original, por consiguiente la institución no se hace responsable por transcripciones cuyos originales lleguen en forma ilegible y/o defectuosa y son de exclusiva responsabilidad de la persona o institución que los presentó. (Arts. 21, 22 y 23 Reglamento de la Imprenta Nacional).

SUMARIO

ORGANO EJECUTIVO

MINISTERIO DE GOBERNACIÓN Y DESARROLLO TERRITORIAL

RAMO DE GOBERNACIÓN Y DESARROLLO TERRITORIAL

Escrituras públicas, estatutos de las Asociaciones "Juvenil del Bajo Lempa" y "Farmacia Solidaria" y Acuerdos Ejecutivos Nos. 223 y 303, aprobándolos y confiriéndoles el carácter de persona jurídica..... 4-16

Estatutos de la Iglesia Ministerio Redención Nuevo Comienzo a las Naciones Salmo 111:9 y Acuerdo Ejecutivo No. 302, aprobándolos y confiriéndole el carácter de persona jurídica..... 17-18

MINISTERIO DE ECONOMÍA

RAMO DE ECONOMÍA

Acuerdo No. 241.- Se modifica parcialmente el listado de incisos arancelarios no necesarios para la actividad autorizada, con sus respectivas excepciones a la sociedad Cygnus Investments, Sociedad Anónima de Capital Variable..... 19

MINISTERIO DE EDUCACIÓN, CIENCIA Y TECNOLOGÍA

RAMO DE EDUCACIÓN, CIENCIA Y TECNOLOGÍA

Acuerdo No. 15-1291.- Se autoriza la disminución de servicios educativos al centro educativo oficial denominado Centro Escolar "María Paz Cristina Montes"..... 20

Acuerdo No. 15-0086.- Se reconocen a personas autorizadas por el Ministerio de Educación, Ciencia y Tecnología, para brindar servicios a través del centro educativo privado denominado Escuela en Comercio y Administración..... 20

Acuerdos Nos. 15-0106, 15-0162 y 15-0170.- Se reconocen como directoras a diferentes profesoras, de distintos centros educativos privados..... 21

ORGANO JUDICIAL

CORTE SUPREMA DE JUSTICIA

Acuerdos Nos. 1105-D, 101-D y 241-D.- Autorizaciones para ejercer la profesión de abogado en todas sus ramas..... 22

INSTITUCIONES AUTÓNOMAS**DIRECCIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS**

Acuerdo No. DN.018.2023.- Reglamento Técnico Salvadoreño 11.02.01:22 Productos Farmacéuticos, Medicamentos de Uso Humano. Bioequivalencia y Biodisponibilidad. 23-47

**SUPERINTENDENCIA
GENERAL DE ELECTRICIDAD Y
TELECOMUNICACIONES**

Acuerdos Nos. 560-E-2022, 561-E-2022, 562-E-2022, 563-E-2022, 564-E-2022, 565-E-2022, 559-E-2022, 020-E-2023.- Se aprueba el Pliego Tarifario al usuario final a diferentes sociedades, contenido en el Anexo I denominado Términos y Condiciones Generales al Consumidor Final, del Pliego Tarifario del Quinquenio 2023-2027. 48-92

Acuerdos Nos. 552-E-2022, 553-E-2022, 554-E-2022, 555-E-2022, 556-E-2022 y 557-E-2022.- Se aprueba el cargo de distribución a diferentes sociedades, durante el periodo comprendido entre el uno de enero de dos mil veintitres y el treinta y uno de diciembre del año dos mil veintisiete. 93-98

Acuerdo No. 558-E-2022.- Se rectifica el numeral 1 de la parte resolutive del Acuerdo No. 554-E-202, emitido el veintidós de diciembre de dos mil veintidós, a favor de la sociedad EEO, S.A. de C.V. 99

Acuerdos Nos. 566-E-2022 y 015-E-2023.-Se aprueban "los términos y condiciones del suministro aplicable al usuario final" y se "determina el cargo de distribución", a dos sociedades, respectivamente. 100-101

ALCALDÍAS MUNICIPALES

Decreto No. 2.- Ordenanza Transitoria de Exención de Intereses y Multas Provenientes de Deudas por Tributos a favor del municipio de San Dionisio, Departamento de Usulután. 102-103

Pág.

Pág.

Estatutos de la Asociación de Desarrollo Comunal Los Naranjos y Acuerdo No. 4, emitido por la Alcaldía Municipal de Juayúa, departamento de Sonsonate, aprobándolos y confiriéndole el carácter de persona jurídica. 104-107

SECCION CARTELES OFICIALES**DE PRIMERA PUBLICACION**

Declaratoria de Herencia..... 108

Aviso de Inscripción..... 108

Muerte Presunta..... 108

DE SEGUNDA PUBLICACION

Aceptación de Herencia..... 109-110

Herencia Yacente 110

SECCION CARTELES PAGADOS**DE PRIMERA PUBLICACION**

Declaratoria de Herencia..... 111-133

Aceptación de Herencia..... 133-150

Herencia Yacente 151

Título de Propiedad 152-155

Título Supletorio 155-162

INSTITUCIONES AUTONOMAS**DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS**

A06-AJ-02-UJ.HER01

ACUERDO NÚMERO: DN.018.2023

PUBLICACIÓN DEL REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO 11.02.01:22 PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. BIOEQUIVALENCIA Y
BIODISPONIBILIDAD.

Santa Tecla, La Libertad, 10 de marzo de 2023.

En el despacho de la dirección nacional de medicamentos, situado en Urbanización Jardines del Volcán, edificio DNM, tercer nivel de la ciudad de Santa Tecla, departamento de La Libertad, a los diez días del mes de marzo del año dos mil veintitrés, el suscrito director emite el presente acuerdo haciendo las siguientes **CONSIDERACIONES:**

- I) Que el artículo 69 de la Constitución de la República establece que el Estado proveerá los recursos necesarios e indispensables para el control permanente de la calidad de los productos químicos, farmacéuticos y veterinarios, por medio de organismos de vigilancia.
- II) Que, el artículo 3 de la Ley de Medicamentos establece que la Dirección Nacional de Medicamentos, nace como una entidad autónoma de derecho y de utilidad pública, de carácter técnico, de duración indefinida, con plena autonomía en el ejercicio de sus funciones, tanto en lo financiero como en lo administrativo y presupuestario. De igual manera, se tiene como objeto garantizar la institucionalidad que permita asegurar la accesibilidad, registro, calidad, disponibilidad, eficiencia y seguridad de los medicamentos y demás productos regulados para la población.
- . III) Que la Ley de Medicamentos, en su artículo 29, establece que toda persona natural o jurídica podrá fabricar, importar, exportar, distribuir, comercializar, almacenar, transportar, dispensar, prescribir, experimentar o promocionar medicamentos, materias primas o dispositivos médicos, previa autorización de la Dirección Nacional de Medicamentos.
- IV) Que, para tales actividades, si se considera por parte de la Dirección la necesidad de contar con reglamentación técnica e instrumentos técnicos jurídicos, podrá emitirlos, tal como lo dice el artículo 2 del Reglamento General de la Ley de Medicamentos.
- V) Que, de conformidad a lo dispuesto en el artículo 4 letra j) del Reglamento de Organización y Funcionamiento de la Dirección Nacional de Medicamentos, le corresponde al director

nacional, dentro de sus atribuciones, autorizar las normativas y lineamientos administrativos de trabajo, respectivamente.

- VI) Que el artículo 5 del anterior reglamento, le otorga la representación legal a la Junta de Delegados de la Dirección Nacional de Medicamentos; pero, está puede encomendarse al director nacional por medio del respectivo acuerdo emitido por los miembros de dicha junta. De ahí, se ha extendido el acuerdo número 16.21.2.1 de la Sesión Ordinaria número 16.2021, de fecha seis de mayo del dos mil veintiuno.
- VII) Que teniendo como objeto establecer las disposiciones técnicas que rigen la regulación sanitaria de los productos farmacéuticos en el territorio nacional, con el fin que estos sean seguros, eficaces y de calidad, en beneficio de la salud de la población, se elaboró el Reglamento Técnico Salvadoreño 11.02.01:22 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de uso humano. Bioequivalencia y Biodisponibilidad.
- VIII) Que la Ley de Mejora Regulatoria determina que los sujetos obligados deberán realizar una Evaluación de Impacto Regulatorio –EIR– para las nuevas regulaciones o reformas de las existentes, para lo cual el Organismo de Mejora Regulatoria –OMR– emitirá dictamen favorable.
- IX) Que contando con dictamen favorable por parte del OMR de la EIR del Reglamento Técnico Salvadoreño 11.02.01:22 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de uso humano. Bioequivalencia y Biodisponibilidad, resulta necesario realizar la publicación del referido reglamento en el Diario Oficial.

Por lo tanto, el director nacional **ACUERDA:**

Publicar en el Diario Oficial el Reglamento Técnico Salvadoreño 11.02.01:22 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de uso humano. Bioequivalencia y Biodisponibilidad.

Comuníquese.

Lic. Noe Geovanni García Iraheta

Director nacional.

**REGLAMENTO TÉCNICO
SALVADOREÑO**

**RTS 11.02.01:22
2° Revisión**

**PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS DE USO
HUMANO. BIOEQUIVALENCIA Y BIODISPONIBILIDAD**

Correspondencia: este Reglamento Técnico Salvadoreño no tiene correspondencia con normas internacionales.

ICS 11.120.01

RTS 11.02.01:22

Editado por el Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica miembro del Consejo Nacional de Calidad, ubicado en Boulevard San Bartolo y Calle Lempa, costado Norte del INSAFORP, Edificio CNC, Ilopango, San Salvador, El Salvador. Teléfono (503) 2590-5335 y (503) 2590-5338. Sitio web: www.osartec.gob.sv

REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO**RTS 11.02.01:22****INFORME**

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

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

El Reglamento Técnico elaborado fue aprobado como RTS 11.02.01:22 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. BIOEQUIVALENCIA Y BIODISPONIBILIDAD. 2° Revisión, por el Comité Nacional de Reglamentación Técnica. La oficialización del Reglamento conlleva el Acuerdo de la entidad correspondiente de su vigilancia y aplicación.

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

REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO**RTS 11.02.01:22**

CONTENIDO	PÁG.
1. OBJETO	1
2. ÁMBITO DE APLICACIÓN	1
3. SIGLAS Y SÍMBOLOS	1
4. DEFINICIONES	1
5. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS	4
6. PROCEDIMIENTO DE EVALUACIÓN DE LA CONFORMIDAD DEL ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA	13
7. DOCUMENTOS A CONSULTAR	13
8. FUENTES BIBLIOGRÁFICAS	14
9. VIGILANCIA Y VERIFICACIÓN	15
10. DEROGATORIA	15
11. VIGENCIA	15
ANEXO PRINCIPIOS ACTIVOS QUE REQUIEREN DEMOSTRACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA	16

REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO**RTS 11.02.01:22****1. OBJETO**

Establecer los requisitos para demostrar la bioequivalencia y biodisponibilidad de medicamentos multiorigen con el fin de garantizar su seguridad, calidad y eficacia.

2. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Aplica a los medicamentos que requieren demostrar su bioequivalencia y biodisponibilidad que soliciten registro sanitario o cuenten con registro sanitario ante la Dirección Nacional de Medicamentos.

3. SIGLAS Y SÍMBOLOS**Siglas:**

- BPC: Buenas Prácticas Clínicas
- BPCL: Buenas Prácticas Clínicas de Laboratorio
- BPLC: Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico
- BPM: Buenas Prácticas de Manufactura
- CEI: Comité de Ética Independiente
- CIEBB: Centro de Investigación en Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia
- CNEIS: Comité Nacional de Ética de la Investigación en Salud
- CSSP: Consejo Superior de Salud Pública
- DNM: Dirección Nacional de Medicamentos
- ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, (Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de Productos Farmacéuticos para Uso Humano)
- MOD: Medicamento Multiorigen
- LADPD: Laboratorios Analíticos para el Desarrollo de Perfiles de Disolución
- OIC: Organización de Investigación por Contrato
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- OPS: Organización Panamericana de la Salud
- RTCA: Reglamento Técnico Centroamericano
- RTS: Reglamento Técnico Salvadoreño
- SCB: Sistema de Clasificación Biofarmacéutico
- SNIS: Sistema Nacional Integrado de Salud

Símbolos:

- mg: miligramos
- kg/m²: kilogramo por metro cuadrado
- mcg: microgramos
- p/p: porcentaje peso a peso
- pH: potencial de Hidrógeno
- pKa: constante de disociación ácida

4. DEFINICIONES

4.1. Agencias de alta vigilancia sanitaria: agencias reguladoras que han sido calificadas por la OPS/OMS como Autoridades de Referencia Regional; además aquellas que han sido designadas

REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO**RTS 11.02.01:22**

como Autoridades Reguladoras Estrictas por la OMS, como Estados Unidos de Norteamérica, Canadá, Australia, Suiza, Japón y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Ministry of Food and Drug Safety de la República de Corea del Sur.

4.2. Alternativa farmacéutica: productos que se administran por la misma vía, contienen la misma dosis molar del fármaco(s) o sustancia(s) activa(s) que pueden diferir en la forma farmacéutica (tabletas o cápsulas), en la forma química del fármaco o sustancia activa (diferentes sales, diferentes ésteres) o en ambas y que cumplen con las especificaciones establecidas en los libros oficiales de acuerdo al RTCA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO. REQUISITOS DE REGISTRO SANITARIO, en su versión vigente.

4.3. Autoridad Reguladora de Referencia OPS/OMS: Autoridad Nacional Reguladora competente y eficiente en el desempeño de las funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/OMS para garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos; Autoridades de Referencia Regional, tales como: Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Canadá, Cuba, Estados Unidos de Norteamérica y México.

4.4. Biodisponibilidad: proporción de fármaco que se adsorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.

4.5. Bioequivalencia: relación entre dos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuando al ser administrados bajo condiciones similares producen biodisponibilidades semejantes.

4.6. Bioexención: proceso regulatorio de aprobación de un producto farmacéutico que requiere demostración de bioequivalencia con base a pruebas in vitro, en sustitución a la presentación de estudios in vivo, de acuerdo a los criterios establecidos en el presente RTS.

4.7. Buenas Prácticas Clínicas (BPC): estándar ético y científico para el diseño, conducción, realización, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de los estudios de bioequivalencia que proporcionan una garantía de que los datos y los resultados reportados son fiables y precisos, así como, de la protección de los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del estudio, aplicables a las personas jurídicas y naturales, así como, a los establecimientos que se dediquen permanente u ocasionalmente a la investigación y desarrollo de medicamentos.

4.8. Buenas Prácticas Clínicas de Laboratorio (BPCL): conjunto de reglas o procedimientos operativos y prácticas estandarizadas adecuadas para garantizar que los datos generados por el laboratorio que participa en el estudio de bioequivalencia sean reproducibles, íntegros y de calidad.

4.9. Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico (BPLC): conjunto de reglas o procedimientos operativos y prácticas estandarizadas adecuadas para garantizar que los análisis clínicos para el beneficio de los usuarios sean reproducibles, íntegros y de calidad.

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

4.11. Centro de Investigación de Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia (CIEBB): institución especializada que consta de la infraestructura, personal, equipos especializados,

REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO**RTS 11.02.01:22**

procedimientos y demás requerimientos necesarios para que de forma segura y eficaz se diseñen, ejecuten, monitoricen, documenten, analicen y reporten estudios de Bioequivalencia “in vivo” e “in vitro” cumpliendo con las BPC y BPCL, así como con las regulaciones oficiales que le sean aplicables.

4.12. Enmienda Sustancial: enmienda al protocolo o cualquier otro documento sustancial, que puede afectar en un grado significativo:

- a) la seguridad o la integridad física o mental de los sujetos en el estudio;
- b) el valor científico del estudio;
- c) la conducción o administración del estudio; y,
- d) la calidad o seguridad de cualquier producto medicinal en investigación usado en el ensayo.

4.13. 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.

4.14. Equivalente terapéutico: equivalente farmacéutico que ha demostrado bioequivalencia y que al producir un efecto terapéutico similar que el producto de referencia, se puede intercambiar con él.

4.15. Laboratorios Analíticos para el Desarrollo de Perfiles de Disolución (LADPD): áreas específicas que constan de la infraestructura, personal, equipos especializados, procedimientos y demás requerimientos necesarios para que de forma segura y eficaz se ejecuten, monitoricen, documenten y reporten todos los aspectos correspondientes a la etapa analítica de los ensayos de Bioequivalencia, cumpliendo con las BPL, así como con las regulaciones oficiales que le sean aplicables.

4.16. Medicamento de prueba: medicamento proveniente de un lote de producción a escala industrial o de un tamaño no menor al 10 % del mismo, cuando este lote sea mayor a 100 000 unidades y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial cumpliendo las normas de Buenas Prácticas de Manufactura y parámetros de calidad.

4.17. Medicamento de referencia: medicamento que se utiliza como comparativo para establecer la bioequivalencia e intercambiabilidad. Su determinación está establecida en el presente RTS.

4.18. Medicamento genérico intercambiable: medicamento que es terapéuticamente equivalente al producto comparador y puede ser intercambiado con el comparador en la práctica clínica.

4.19. Medicamento genérico: medicamento que se registra y emplea con la Denominación Común Internacional del principio activo y que demuestre ser bioequivalente al medicamento de referencia.

4.20. Medicamento innovador: producto farmacéutico que se autorizó primero para su comercialización en el primer país de origen, sobre la base de su documentación de eficacia, seguridad y calidad.

REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO**RTS 11.02.01:22**

4.21. Medicamento Multiorigen (MOD): producto que es equivalente farmacéutico y puede o no ser equivalente terapéutico. Los MOD que son equivalentes terapéuticos son intercambiables.

4.22. 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.

4.23. Organización de Investigación por Contrato (OIC): Compañías, Centros, Instituciones, Universidades, Unidades Clínicas o Laboratorios que proporcionan al patrocinador experiencia, recurso humano, infraestructura, entre otros, para conducir o ejecutar parte o la totalidad de los estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia.

4.24. Perfiles de disolución: determinación experimental comparativa de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.

4.25. Protocolo: documento que describe el objetivo, justificación, diseño, metodología, consideraciones estadísticas, organización de un estudio, la forma en que se cumplirá con los requerimientos regulatorios y, en su caso, las enmiendas correspondientes.

4.26. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB): marco científico para clasificar los ingredientes farmacéuticos activos, sobre la base de su solubilidad en agua y su permeabilidad intestinal. Cuando se combina la disolución del producto farmacéutico, el SCB tiene en cuenta los tres factores principales que rigen la velocidad y extensión de absorción de los fármacos de las preparaciones farmacéuticas sólidas de liberación inmediata, administradas por vía oral: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal.

4.27. Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS): totalidad de elementos o componentes del sistema público y privado que se relacionan en forma directa o indirecta con la salud, por lo que debe existir una integración clara y progresiva de funciones e instituciones del sistema en lo relativo a rectoría, regulación, atención, gestión, administración, financiamiento y provisión de los servicios.

4.28. Unidad clínica: Centros de investigación donde se ejecuta el estudio de bioequivalencia “in vivo”.

5. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS

5.1. Lineamientos para la exigencia de estudios de bioequivalencia

5.1.1. Cumplimiento de las BPM emitidas por la Autoridad competente

Será requisito fundamental que los medicamentos genéricos y multiorigen en su fabricación cumplan las BPM vigentes en el país de origen, antes del otorgamiento del certificado de bioequivalencia.

REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO**RTS 11.02.01:22****5.1.2. Presentación de los estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad**

5.1.2.1. Los estudios de bioequivalencia deberán ser presentados a la DNM en idioma castellano (español), al momento de la solicitud del registro sanitario de los medicamentos genéricos o multiorigen, que contengan en su formulación uno o más de los principios activos incluidos en el listado de los que requieren demostrar bioequivalencia y para los productos ya registrados. Salvo casos especiales como emergencias nacionales y necesidad pública declaradas oficialmente, casos fortuitos o de fuerza mayor que el Sistema Nacional Integrado de Salud estime convenientes.

5.1.2.2. No obstante, deberán presentar los estudios de Bioequivalencia en el tiempo que le sea estipulado por la DNM según sea el caso.

5.1.3. Productos farmacéuticos que no requieren demostrar bioequivalencia

5.1.3.1. Producto para administrar como solución acuosa por vía intravenosa que contiene el mismo principio activo en la misma concentración molar que el producto de referencia. Estos estudios tampoco son requeridos cuando el producto es un equivalente farmacéutico administrado por otras vías parenterales como solución acuosa y contiene los mismos principios activos en la misma concentración molar y los mismos o similares excipientes en concentraciones semejantes con respecto al producto de referencia. Ciertos excipientes pueden ser distintos, siempre que el cambio no afecte la seguridad y eficacia del producto.

5.1.3.2. Producto farmacéuticamente equivalente en forma de solución para administración oral que contiene el mismo principio activo en la misma concentración que el producto de referencia y que contiene únicamente excipientes que no afectan el tránsito gastrointestinal, la permeabilidad gastrointestinal, o ambos, por lo tanto, la absorción o la estabilidad del principio activo en el tracto gastrointestinal.

5.1.3.3. Producto farmacéuticamente equivalente en forma de polvo para reconstitución como una solución y la cual cumple uno de los criterios de los numerales 5.1.3.1. y 5.1.3.2. de este RTS.

5.1.3.4. Equivalente farmacéutico en forma de gas.

5.1.3.5. Equivalente farmacéutico en forma de solución acuosa de uso ótico u oftálmico, que contiene el mismo principio activo en la misma concentración molar y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables. Ciertos excipientes pueden ser diferentes, siempre que el cambio no afecte la seguridad y eficacia del producto.

5.1.3.6. Equivalente farmacéutico en forma de solución acuosa para administración tópica y contiene el mismo principio activo en la misma concentración molar y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables.

5.1.3.7. Equivalente farmacéutico en aerosol o nebulizador para inhalaciones o rociador nasal, en forma de solución administrado con o sin esencialmente el mismo dispositivo, que contiene el mismo principio activo en la misma concentración y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables. El producto puede incluir diferentes excipientes, siempre que el cambio no afecte la seguridad y eficacia del producto.

REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO**RTS 11.02.01:22**

5.1.3.8. Para los numerales 5.1.3.5. al 5.1.3.7. de este RTS, se requiere que se demuestre que los excipientes en el producto son esencialmente los mismos y están en concentraciones comparables a los del producto de referencia. En caso de que esta información no pueda ser proporcionada, se requiere que se lleve a cabo estudios “in vivo” o “in vitro” para demostrar que las diferencias en los excipientes no afectan el desempeño del producto.

5.1.3.9. Los productos multiorigen de administración oral y liberación convencional podrán optar a bioexención de los estudios “in vivo” si están formulados con principios activos clasificados de acuerdo al SCB en sus clases I y III, y presenten similitud en el perfil de disolución comparativo, también los siguientes:

- Podrán optar a bioexención las diferentes concentraciones de un mismo producto, siempre y cuando esté demostrada la bioequivalencia para una de ellas (de preferencia la de mayor concentración), documenten proporcionalidad de la formulación en las diferentes concentraciones y presenten similitud en el perfil de disolución comparativo;
- Los productos de solubilidad alta (85 % o más del principio activo se disuelve en un tiempo menor o igual a 15 minutos) no requieren demostración de similitud en el perfil de disolución comparativo.

Nota 1: también se evaluarán los criterios detallados en el numeral 5.2.3. de este RTS.

5.1.4. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB)

El SCB comprende las siguientes clases:

Tabla 1. Clases del SCB

Clase I: Alta solubilidad Alta permeabilidad	Clase II: Baja solubilidad, Alta permeabilidad
Clase III: Alta solubilidad Baja permeabilidad	Clase IV: Baja solubilidad Baja permeabilidad

Referencia utilizada: G.L. Amidon, H. Lennernas, V.P. Shah y J.R. Crison, (1995), Una base teórica para una clasificación de fármacos biofarmacéuticos: la correlación de la disolución in vitro de productos farmacéuticos y la biodisponibilidad in vivo, Pharm Res 12, 413-420.

5.1.5. Centros autorizados

Los titulares de los registros sujetos a demostración de bioequivalencia “in vivo” podrán realizar los estudios en centros nacionales que cuenten con las autorizaciones correspondientes u otros centros que pueden ser aceptados, que correspondan a aquellos autorizados por la autoridad reguladora nacional del país de origen o reconocidos por la autoridad reguladora en el país de origen.

5.1.6. Estudios de bioequivalencia

5.1.6.1. Estudio “in vivo”

Un estudio “in vivo” en voluntarios sanos en el cual se mida un efecto farmacológico agudo apropiado que resulte de la acción del medicamento o la parte activa de él, o cuando corresponda, de sus metabolitos activos, en función del tiempo, cuando tal efecto pueda medirse con suficiente exactitud, sensibilidad y reproducibilidad en sangre total, plasma y suero. Este método se podrá

REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO**RTS 11.02.01:22**

aplicar para fármacos de acción sistémica, sólo cuando no se puedan aplicar procedimientos adecuados que permitan cuantificar con precisión el fármaco en sangre total, plasma, suero, orina u otro fluido biológico de importancia que refleje la absorción y eliminación del principio activo del cuerpo humano.

5.1.6.2. Estudio de biodisponibilidad comparativa

- a) Un estudio de biodisponibilidad comparativa en voluntarios sanos o pacientes cuando así se requiera por el tipo de medicamentos, en el cual se determine la concentración del principio activo o de la fracción terapéuticamente activa, y cuando corresponda de los metabolitos activos, en función del tiempo, en la sangre, el plasma, el suero, la orina u en otro fluido biológico apropiado luego de la administración de una dosis única y equivalente molar del medicamento de prueba y de referencia. Este procedimiento es únicamente aplicable a formas farmacéuticas destinadas a liberar el principio activo desde la forma farmacéutica y absorberse desde el sitio de administración para alcanzar el torrente circulatorio para su distribución sistémica en el cuerpo;
- b) En el caso de tratarse de estudios que deben realizarse en pacientes, deberá establecerse la justificación técnica en el protocolo clínico para estudio de bioequivalencia.

5.1.7. Perfil de disolución

5.1.7.1. Es un proceso “in vitro” para ayudar a determinar la equivalencia terapéutica cuándo las pruebas de disolución bastan para otorgar una exención de un estudio de bioequivalencia “in vivo”.
Nota 2: también se evaluarán los criterios detallados en el numeral 5.2.3. de este RTS.

5.1.7.2. Determina la velocidad (cantidad/tiempo y extensión [cantidad total]) a la cual el fármaco se libera de la forma de dosificación a diferentes tiempos.

5.2. Productos farmacéuticos que requieren demostrar bioequivalencia**5.2.1. Estudios “in vivo”**

Los productos farmacéuticos administrados por vía oral, con acción sistémica deberán demostrar su bioequivalencia a través de estudios “in vivo”, en los siguientes casos:

5.2.1.1. Principios activos con las siguientes características:

- a) Estrecho margen terapéutico;
- b) Farmacocinética compleja debido a absorción incompleta, variable o no lineal (dependiente de la dosis en las proximidades del margen terapéutico);
- c) Ventana de absorción a nivel del tubo intestinal, es decir, su absorción en sitio específico;
- d) Eliminación presistémica o metabolismo de primer paso hepático elevado (> 70 %);
- e) El principio activo posee propiedades fisicoquímicas que afectan la solubilidad y absorción del producto, las cuales han sido solo parcialmente corregidas en la formulación del producto;
- f) Inestabilidad físico-química;
- g) Variaciones metaestables del estado sólido, por ejemplo, presencia de polimorfos, solvatos y complejos;
- h) Principios activos de baja solubilidad acuosa clase II y IV del sistema de clasificación biofarmacéutica;
- i) Vida media mayor a 12 horas;

REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO**RTS 11.02.01:22**

- j) Otros problemas de biodisponibilidad en los cuales exista evidencia documentada en la bibliografía internacional para lo cual se debe considerar a aquellos fármacos de estructura química y formulación similar.

5.2.1.2. Productos farmacéuticos de liberación no convencional o modificada

Productos farmacéuticos de liberación no convencional o modificada (prolongada, retardada, entre otros), diseñados para que el principio activo se absorba y distribuya a nivel sistémico; y productos diseñados para disolverse en la cavidad oral (tabletas bucales, sublinguales o masticables).

5.2.1.3. Productos farmacéuticos formulados en asociaciones fijas

Productos farmacéuticos formulados en asociaciones fijas, de liberación convencional, diseñados para que las sustancias activas se absorban y distribuyan a nivel sistémico, que contengan un principio activo que no les permita optar a una bioexención.

5.2.1.4. Modificaciones que pueden impactar la biodisponibilidad

Si el producto ha sufrido modificaciones en forma tal que puede impactar la biodisponibilidad, por ejemplo: cambios en el fabricante, proceso de manufactura (equipo y proceso), cambios en el tamaño de lote, reformulación en la composición cuali-cuantitativa inicialmente aprobada (sistema de liberación del fármaco, cambio de excipientes mayor al 10 % p/p del peso total de la fórmula comparado con la fórmula del lote utilizado para la demostración de bioequivalencia, incorporación de agentes surfactantes, manitol, sorbitol, entre otros), se requiere presentar un nuevo estudio de bioequivalencia in vivo.

5.2.2. Clasificación de riesgo sanitario

Adicionalmente a lo establecido en el numeral 5.3.1 la DNM aplicará la siguiente clasificación o las actualizaciones recomendadas internacionalmente:

- a) **Riesgo sanitario alto:** probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona, reacciones adversas graves (muerte, hospitalización del paciente, prolongación de la hospitalización, discapacidad significativa o persistente, incapacidad o amenaza de muerte), o ambas, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica;
- b) **Riesgo sanitario intermedio:** probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad no amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona, reacciones adversas, no necesariamente graves, o ambas, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica;
- c) **Riesgo sanitario bajo:** probabilidad de aparición de una complicación menor de la enfermedad, reacciones adversas no graves, o ambas, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

5.2.3. Estudios “in vitro”

Podrán optar a bioexención mediante perfil de disolución comparativo, los productos en formas farmacéuticas orales de liberación inmediata que presenten las siguientes características:

- a) Que sea equivalente farmacéutico;
- b) Que no posean ninguna de las características establecidas en los numerales 5.2.1.1. al 5.2.2. de este RTS;
- c) Pertenecen a la clase I o III del SCB;
- d) Presenta patrón de disolución rápida o muy rápida;

REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO**RTS 11.02.01:22**

- e) Formulados con excipientes que no alteren el proceso de absorción del fármaco;
- f) Comprobar experimentalmente a través de estudios validados de solubilidad y permeabilidad del principio activo y las descritas en el numeral 5.2.1.4.

5.2.4. Productos formulados en diferentes potencias

Productos formulados en diferentes potencias (estudios de proporcionalidad de la dosis), con principios activos destinados a ser absorbidos para su distribución sistémica, siempre que sean fabricados por el mismo laboratorio productor, en el mismo sitio de manufactura, con los mismos procedimientos y además cumplan cada una de las siguientes condiciones:

- a) Se ha demostrado que la farmacocinética es lineal en el rango de dosis terapéutica;
- b) La composición cualitativa de las diferentes concentraciones es esencialmente la misma;
- c) La proporción entre principio activo y excipientes para las diferentes concentraciones es esencialmente la misma o, en el caso de contenidos muy bajos de principio activo, la proporción entre los excipientes es la misma;
- d) Se ha efectuado un estudio "in vivo" para establecer bioequivalencia apropiado para al menos una de las dosificaciones del producto (usualmente la dosificación mayor, a menos que se haya elegido la dosificación menor por razones de seguridad, en cuyo caso se debe asegurar que con las potencias mayores no haya problemas de solubilidad);
- e) Los productos cumplen los requisitos de estudios "in vitro" descritos para estudios de bioexención, incluyendo las formas farmacéuticas de liberación modificada, siempre que exista proporcionalidad similar en el contenido de las diferentes concentraciones y se demuestre similitud en el perfil de disolución entre el medicamento bioequivalente y la concentración del mismo, sujeto a bioexención, exceptuándose por lo tanto las formas farmacéuticas con recubrimiento entérico o de liberación prolongada, las que deben ser evaluadas caso a caso.

5.2.5. Productos aprobados como Bioequivalentes

En el caso de productos ya aprobados como bioequivalentes que experimenten alguna de las siguientes modificaciones:

- a) Cambios menores en el método de fabricación, siempre que sean elaborados por el mismo fabricante, en el mismo lugar de manufactura y haya demostrado su equivalencia terapéutica antes de la modificación, por métodos "in vivo" o "in vitro", y las dos versiones cumplan los requisitos de estudios de disolución "in vitro" descritos anteriormente;
- b) Productos para los cuales se ha demostrado una correlación "in vitro"-"in vivo", y la velocidad de disolución "in vitro" del producto nuevo es bioequivalente a la del producto ya aprobado, en las mismas condiciones operativas utilizadas para establecer la correlación.

5.2.6. Perfil de Disolución Comparativo

- a) La prueba de similitud de perfil de disolución y las conclusiones extraídas de los resultados para la justificación de bioexención, pueden considerarse válidos, sólo si el perfil de disolución ha sido caracterizado entre el producto de referencia y el producto de prueba;
- b) Realizar los perfiles de disolución con al menos 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como el de referencia, en cada uno de los medios de disolución;
- c) Para medicamentos sólidos orales, en los que de acuerdo al presente RTS se requiera presentar Estudio de Perfil de Disolución Comparativo, deberán ser realizados, con un número mínimo de 5 tiempos de muestreo (que permita la caracterización en la fase ascendente de la curva, únicamente 2 puntos estarán en la meseta de la curva y los otros 3 distribuidos entre la fase ascendente y de inflexión), de conformidad a las referencias oficiales, en 3 diferentes pH

REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO**RTS 11.02.01:22**

(normalmente 1,2; 4,5 y 6,8). El número de valores de pH dependerá del perfil de ionización del medicamento y deberá abarcar la región pKa. Si la prueba de disolución en cada medio se considera innecesaria basada en las características del producto, se debe proveer una justificación científica;

- d) Para productos farmacopeicos, las condiciones experimentales, metodología y criterios de aceptación de referencia deben corresponder a lo establecido en la farmacopea oficial de referencia vigente. Para productos no farmacopeicos estas condiciones deben corresponder a la metodología validada;
- e) Los resultados del perfil de disolución comparativo deberán demostrar la similitud entre los perfiles de disolución ($f_2 \geq 50$).

Nota 3: La prueba de disolución in vitro que aparece en las Farmacopeas oficiales, se han utilizado para evaluar la calidad lote a lote de un producto farmacéutico, para guiar el desarrollo de nuevas formulaciones y para asegurar la calidad y el rendimiento continuo del producto después de ciertas modificaciones, tales como cambios en la formulación, cambios en el proceso de fabricación, cambios en el sitio de fabricación y aumento de escala del proceso de fabricación. No se debe confundir esta prueba con los estudios cinéticos de liberación-disolución de los principios activos desde las formas farmacéuticas, cuya finalidad, en casos muy específicos, es establecer la condición de "Equivalentes Terapéuticos" entre un producto en estudio (E) y uno de Referencia (R), sin tener que realizar estudios de bioequivalencia "in vivo". Es decir, para optar a una bioexención.

5.3. Listado de principios activos

5.3.1. La DNM publicará un listado oficial adicional al Anexo de este RTS de los principios activos de los productos que requieran demostrar Bioequivalencia. La DNM actualizará el listado cuando lo estime pertinente, a solicitud de cualquier miembro del Sistema Nacional Integrado de Salud. En el caso de los productos que en razón de la actualización sean incorporados al referido listado deberán presentar los estudios de bioequivalencia, en los siguientes plazos:

- a) Para nuevos registros al momento de realizar la solicitud de registro sanitario;
- b) Para los registros ya existentes, al renovar o en un plazo máximo de 5 años, contados a partir de la publicación del listado. Pudiendo hacer uso del mayor de los plazos.

5.3.2. La selección del producto de referencia será definida por la DNM utilizando uno de los siguientes criterios en orden excluyente:

- a) Producto innovador fabricado en el primer país de origen, el cual cuenta con un expediente completo sobre su calidad, eficacia y seguridad, siempre que éste sea el mismo registrado, comercializado y disponible en el país, en su defecto;
- b) Producto innovador con fabricante alternativo que haya mostrado su bioequivalencia y se encuentre disponible en el mercado regional, en su defecto;
- c) Producto utilizado como referencia en países con alta vigilancia sanitaria y disponible en la región de las Américas, en su defecto;
- d) Producto bioequivalente con el registro sanitario más antiguo que no haya tenido reportes de fallas terapéuticas o reacciones adversas graves, no descritas, debidamente documentadas.

5.4. Reconocimiento de producto bioequivalente

5.4.1. Se podrá aceptar el certificado de bioequivalencia o copia certificada, emitido por autoridades regulatorias de referencia, en que se certifique que el producto en cuestión es bioequivalente con el producto de referencia establecido. El interesado deberá presentar copia del estudio de bioequivalencia en físico o digital al momento de la aprobación del registro sanitario.

REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO**RTS 11.02.01:22**

5.4.2. En el caso que el producto de referencia establecido por la DNM difiera del producto de referencia utilizado en el estudio de bioequivalencia, deberá presentar perfiles de disolución comparativos entre referentes en el que se concluya que no existen diferencias significativas entre ambos medicamentos siempre y cuando los productos de referencia sean equivalentes farmacéuticos, de no serlo deben presentar el estudio de bioequivalencia comparado con el producto de referencia establecido por la DNM.

5.4.3. Declaración jurada emitida por el profesional responsable del producto, en la cual se indique que la documentación que ampare en el registro es una copia fiel del presentado en el país donde se realizó el registro sanitario y que las condiciones de registro no han sido modificadas, desde la aprobación de la bioequivalencia en la autoridad regulatoria de referencia.

5.5. Fiscalización de los Centros de Investigación y Proyectos de Investigación en Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia (CIEBB)

5.5.1. La DNM como autoridad reguladora competente, tiene la atribución de:

- a) Autorizar la apertura y otorgar la licencia de funcionamiento del establecimiento que se dedique permanente u ocasionalmente a iniciar, ejecutar y finalizar estudios de bioequivalencia previa inscripción del establecimiento, así como a los centros relacionados que ejecuten funciones específicas relacionadas a estos estudios;
- b) Inspeccionar y verificar las Buenas Prácticas correspondientes a las diferentes actividades autorizadas para todos los establecimientos e instituciones intervinientes en los estudios “in vivo”, así como, patrocinadores, OIC e investigadores;
- c) Autorizar la ejecución de los proyectos de investigación;
- d) Autorizar las enmiendas sustanciales al proyecto de investigación;
- e) Suspender o cancelar, el estudio de bioequivalencia, en caso de incumplimiento de las BPC o demás normativa aplicable en la investigación científica en seres humanos;
- f) Autorizar la importación y uso de medicamentos para la ejecución del estudio de bioequivalencia, cuya cantidad estará limitada conforme al protocolo de intervención autorizado, así como la disposición final de los productos de la investigación, de acuerdo a la normativa establecida; y,
- g) Ejecutar las acciones de vigilancia de eventos adversos suscitados del estudio de bioequivalencia.

5.5.2. Partes interesadas del estudio de bioequivalencia “in vivo”

5.5.2.1. Organizaciones de Investigación por Contrato (OIC)

Las OIC pueden ser contratadas por el patrocinador para realizar algunas o todas las responsabilidades del patrocinador, las cuales deberán estar definidas en un contrato entre las partes.

5.5.2.2. Establecimientos

- a) Para realizar los estudios de equivalencia “in vitro”, los LADPD deberán estar autorizados por la DNM para realizar esa actividad de acuerdo a la normativa vigente;
- b) Para el caso de estudios “in vivo”, tanto el centro de investigación como los establecimientos asociados que ofrezcan servicios complementarios para la ejecución del estudio de

REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO**RTS 11.02.01:22**

bioequivalencia, deberán cumplir con las inscripciones, autorizaciones y Buenas Prácticas correspondientes de acuerdo a la normativa vigente; y,

- c) Los exámenes clínicos a los sujetos deben ser realizados en laboratorios clínicos registrados, autorizados por el CSSP, quién verificará el cumplimiento de BPLC. Además, la DNM verificará el cumplimiento de las BPCL de estos laboratorios para ejecutar actividades del estudio de bioequivalencia.

5.5.2.3. Establecimientos e instituciones intervinientes

- a) Toda investigación en seres humanos se debe conducir con estricto cumplimiento de las BPC, así como las principales directrices internacionales de ensayos clínicos, como las de la Declaración de Helsinki, las ICH y las BPC de la OMS; y, otras disposiciones, pautas o guías aplicables en materia de investigación biomédica en seres humanos. El protocolo de investigación podrá ser aprobado por un CEI local reconocido y de conformidad con DNM y CNEIS, incluyendo todos los requisitos para el sometimiento de evaluación ética, entre ellos el formulario de consentimiento informado en que se dé a conocer con claridad a los voluntarios las características del medicamento, su uso y sus posibles efectos secundarios, de acuerdo a la normativa vigente;
- b) Los estudios de bioequivalencia se deben realizar en seres humanos voluntarios, adultos, sanos, quienes deben tener una edad entre 18 y 55 años, con un índice de masa corporal entre dieciocho a veintisiete (18.0 a 27.0) kg/m². El estado de salud de los sujetos de investigación será determinado por medio de historia clínica, pruebas de laboratorio y de gabinete;
- c) La cantidad de sujetos debe justificarse estadísticamente y no puede ser menor de doce participantes. Salvo casos especiales, esta cantidad puede ser mayor por el tipo de molécula;
- d) En todo caso, no se deben realizar investigaciones innecesarias en seres humanos, ni se deben incluir mujeres embarazadas. Los sujetos de investigación deberán abstenerse de participar por un periodo mínimo de tres meses entre estudios; y,
- e) El CEI aprobará el valor científico y social de las investigaciones; así como, los incentivos o indemnizaciones, asegurándose que no persuadan a los sujetos a correr riesgos innecesarios u ofrecerse como voluntarios en forma irreflexiva.

5.5.3. Estructura y la infraestructura de los Centros de investigación

El Centro de investigación debe contar con una estructura organizacional que permita asegurar la confiabilidad y seguridad de la información generada durante el curso del estudio. La Institución debe cumplir con infraestructura, Sistema de Gestión de Calidad, recurso humano capacitado, materiales y con los requerimientos establecidos en la normativa vigente para conducirlo en forma segura y eficiente.

5.5.4. Unidad Clínica

La unidad clínica debe disponer de los servicios médicos adecuados, que permitan atender apropiadamente una situación de emergencia y contar con equipo, insumos y transporte para referir pacientes a centros de salud de mayor complejidad en caso sea necesario.

5.5.5. Auditoría del Patrocinador

El patrocinador, si lo estima necesario, puede efectuar una auditoría del lugar donde se realiza el estudio. Al término de la auditoría el patrocinador contactará al investigador principal para coordinar y asegurar que se efectúen las acciones correctivas apropiadas, para cada observación hecha en la auditoría de acuerdo al protocolo aprobado.

6. PROCEDIMIENTO DE EVALUACIÓN DE LA CONFORMIDAD DEL ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA

6.1. Auditoría del estudio

La autoridad competente podrá efectuar auditorías que consistan en un examen sistemático e independiente de las actividades y documentos generados durante la ejecución del estudio con el fin de determinar si las actividades se realizaron, documentaron e informaron de acuerdo con el protocolo, los procedimientos operativos estándares, los principios éticos, y la normativa vigente.

6.2. Inspecciones de la Autoridad Sanitaria

La DNM podrá llevar a cabo las inspecciones y verificación de Buenas Prácticas Aplicables en todas las etapas de la realización del estudio de bioequivalencia autorizado.

6.3. Período para realizar la inspección

Los estudios podrán ser inspeccionados antes, durante y después de finalizar el proyecto de investigación para verificar el cumplimiento de lo autorizado.

6.4. Aprobación de los estudios de bioequivalencia

6.4.1. La documentación de los estudios de bioequivalencia in vivo e in vitro presentados a la DNM que cumplan con los requisitos establecidos en el presente RTS, se les extenderá la autorización respectiva.

6.4.2. La DNM podrá solicitar colaboración de otras instituciones afines a la salud quienes deberán brindar el apoyo requerido en el ámbito de sus competencias.

7. DOCUMENTOS A CONSULTAR

7.1. Asamblea Legislativa de El Salvador, Ley de Medicamentos, Decreto Legislativo N° 1008, Diario Oficial No. 43, Tomo No. 394 del 2 de marzo de 2012. El Salvador.

7.2. Consejo Superior de Salud Pública. Dirección de Regulación y Legislación en Salud. Comité Nacional de Ética de la Investigación en Salud, Manual de Procedimientos Operativos Estándar para Comités de Ética de la Investigación en Salud, Ministerio de Salud. Viceministerio de Políticas de Salud. San Salvador, El Salvador. C.A. 2015.

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

7.4. European Medicines Agency, (2022), Directriz ICH M9 sobre bioexenciones basadas en el sistema de clasificación biofarmacéutica, [en línea], Países Bajos, [consulta: 16 de junio de 2022], Disponible en:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers-step-5_en.pdf

7.5. Organización Panamericana de la Salud –OPS-, (2005), Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas, Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica-REDPARF-, [en línea], República Dominicana, [consulta: 16 de junio de 2022], disponible en:

REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO**RTS 11.02.01:22**

<https://www.ms.gba.gov.ar/ssps/investigacion/DocTecnicos/BuenasPracticas-DocAmericas.pdf>

7.6. Órgano Ejecutivo de El Salvador, Reglamento General de la Ley de Medicamentos. Decreto Ejecutivo No 245, Diario Oficial No. 239, Tomo No. 397 del 20 de diciembre de 2012. El Salvador.

7.7. The United States Pharmacopeia (USP) y The National Formulary, vigente.

8. FUENTES BIBLIOGRÁFICAS

8.1. Aceituno Alexis, Instituto de Salud Pública de Chile, (2014), Lineamientos de una Normativa Común en Bioequivalencia de Medicamentos en Centroamérica y Rep. Dominicana.

8.2. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios —COFEPRIS—, (2013), Oficio N.º S00/ 1586 /2013, Lineamientos Para los Casos en los que no existe correspondencia con el Medicamento Alopático de Referencia Indicado como tal, por la secretaria de Salud, México D.F.

8.3. Consejo de Salubridad General, (2014), Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos, Publicación Diario Oficial México D.F.

8.4. Consejo de Salubridad General, (2016), Guía de Estudios de Bioequivalencia de Medicamentos Sólidos Orales de Liberación Modificada, [en línea], México, [consulta: 16 de junio de 2022]. Disponible en:

<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Guias/Gu%C3%A1das%20de%20Intercambiabilidad%20de%20Medicamentos%20Gen%C3%A9ricos.pdf>

8.5. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos Administración de Alimentos y Drogas Centro de Evaluación e Investigación de Drogas (CDER), (1997) Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. [en línea], Estados Unidos de América, [consulta: 16 de junio de 2022]. Disponible en:

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm>, septiembre de 2016.

8.6. European Medicines Agency —EMA—, (2010), Guideline on the Investigation of Bioequivalence, [en línea], Países Bajos, [consulta: 16 de junio de 2022]. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf, enero 2010.

8.7. FDA/CDER, (2015), Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE.

8.8. G.L. Amidon, H. Lennernas, V.P. Shah y J.R. Crison, (1995), Una base teórica para una clasificación de fármacos biofarmacéuticos: la correlación de la disolución in vitro de productos farmacéuticos y la biodisponibilidad in vivo, Pharm Res 12, 413-420.

8.9. OPS/OMS Red PARF, (2013), Documento Técnico N°8. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia para los Productos Farmacéuticos.

8.10. Secretaría de Gobernación, Diario Oficial de la Federación, (2013), Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad, [en línea], México, [consulta: 16 de junio de 2022], disponible en:

https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013#gsc.tab=0

REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO**RTS 11.02.01:22**

8.11. Subdepartamento de Seguridad Departamento de Control Nacional Instituto de Salud Pública de Chile, (2007), Guía Técnica G-BIOF 01: Estudios de Biodisponibilidad Comparativa con Producto de Referencia (R) para establecer Equivalencia Terapéutica Sección de Biofarmacia.

8.12. Subdepartamento de Seguridad Departamento de Control Nacional Instituto de Salud Pública de Chile, (2007), Guía Técnica G-BIOF 02: Bioexención de los estudios de Biodisponibilidad / Bioequivalencia para establecer Equivalencia Terapéutica de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales.

9. VIGILANCIA Y VERIFICACIÓN

9.1. La vigilancia y verificación del cumplimiento de este RTS le corresponde a la DNM de conformidad con la legislación vigente, quien podrá solicitar cuando considere conveniente la colaboración de otras autoridades competentes según proceda.

9.2. El incumplimiento a las disposiciones de este RTS estará sujeto a los procedimientos y sanciones que establece la legislación vigente.

10. DEROGATORIA

Deróguese el Acuerdo N° 07.2017, de la Dirección Nacional de Medicamentos, Publicado en Diario Oficial N° 189, Tomo N° 417, de fecha 11 de octubre de 2017, que contiene el REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO RTS 11.02.01:16 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD. (Primera Actualización).

11. VIGENCIA

11.1. El presente RTS entrará en vigencia (6) seis meses después de la fecha de su publicación en el Diario Oficial.

11.2. Los productos relacionados al Anexo de este RTS deberán cumplir con la presentación de estudios de equivalencia terapéutica en el período de un año contados a partir de la entrada en vigencia de este RTS.

REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO

RTS 11.02.01:22

**ANEXO
(NORMATIVO)
PRINCIPIOS ACTIVOS QUE REQUIEREN DEMOSTRACIÓN DE
BIOEQUIVALENCIA**

Tabla A1. Listado de principios activos que requieren demostración de bioequivalencia y sus productos de referencia

PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN	PRODUCTO DE REFERENCIA	PAIS DEL FABRICANTE	TIPO DE PRUEBA
FENITOINA	Cápsula de liberación prolongada	100 mg	DILANTIN 100mg CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	Puerto Rico	IN VIVO
	Tabletas	100 mg	FENIDANTOIN S	México	IN VIVO
CARBAMAZEPINA	Comprimidos	200 mg	TEGRETOL 200 mg COMPRIMIDOS	Italia	IN VIVO
	Comprimidos de liberación prolongada	200 mg	TEGRETOL CR DIVITABS 200 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR	Italia	IN VIVO
	Comprimidos de liberación prolongada	400 mg	TEGRETOL® CR DIVITABS 400mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR	Italia	IN VIVO
ACIDO VALPROICO	Cápsulas	125 mg	EPIVAL SPRINKLE 125 mg CAPSULAS	Argentina	IN VIVO
	Tabletas con cubierta entérica	250 mg	EPIVAL 250mg TABLETAS ENTÉRICAS	México	IN VIVO
	Tabletas con cubierta entérica	500 mg	EPIVAL 500mg TABLETAS ENTÉRICAS	México	IN VIVO
	Tabletas de liberación prolongada	500 mg	EPIVAL ER 500 mg TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA	Puerto Rico	IN VIVO

REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO

RTS 11.02.01:22

PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN	PRODUCTO DE REFERENCIA	PAIS DEL FABRICANTE	TIPO DE PRUEBA
CICLOSPORINA	Cápsulas	10 mg	SANDIMMUN NEORAL 10mg CAPSULAS BLANDAS	Alemania	IN VIVO
	Cápsulas	25 mg	SANDIMMUN NEORAL 25 mg CAPSULAS DE GELATINA BLANDA	Alemania	IN VIVO
	Cápsulas	50 mg	SANDIMMUN® NEORAL CAPSULAS 50 mg.	Alemania	IN VIVO
	Cápsulas	100 mg	SANDIMMUN NEORAL 100 mg CAPSULAS	Alemania	IN VIVO
VERAPAMILLO	Comprimidos	80 mg	ISOPTIN 80mg TABLETAS RECUBIERTAS	México	IN VIVO
	Tabletas recubiertas de liberación prolongada	120 mg	ISOPTIN RETARD 120mg TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACION PROLONGADA	México	IN VIVO
	Tabletas recubiertas de liberación prolongada	240 mg	ISOPTIN SR 240 mg. TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACION PROLONGADA	México	IN VIVO
DIGOXINA	Tabletas	0.25 mg	LANOXIN (GLAXO) BRASIL	Brasil	IN VIVO
WARFARINA	Tabletas	1 mg	COUMADIN	Puerto Rico	IN VIVO
	Tabletas	3 mg	COUMADIN	Puerto Rico	IN VIVO
	Tabletas	5 mg	COUMADIN	Puerto Rico	IN VIVO
EFAVIRENZ	Cápsulas	50 mg	STOCRIN MSD 50 MG CAPSULAS	Australia	IN VIVO
	Cápsulas	200 mg	STOCRIN MSD 200 MG CAPSULAS	Australia	IN VIVO
	Comprimidos	200 mg	STOCRIN	México	IN VIVO
	Tabletas	600 mg	STOCRIN 600 mg TABLETAS RECUBIERTAS	Australia	IN VIVO
LOPINAVIR + RITONAVIR	Tableta recubierta	200 mg + 50 mg	ALUVIA 200 MG/50 MG TABLETA RECUBIERTA	Alemania	IN VIVO
	Tableta recubierta	100 mg + 25 mg	ALUVIA 100/25 TABLETAS RECUBIERTAS	Alemania	IN VIVO

REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO

RTS 11.02.01:22

PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN	PRODUCTO DE REFERENCIA	PAIS DEL FABRICANTE	TIPO DE PRUEBA
MICOFENOLATO	Cápsula	250 mg	CELLCEPT 250 mg CAPSULAS	Italia	IN VIVO
	Comprimidos gastroresistentes	180 mg	MYFORTIC	Suiza	IN VIVO
	Comprimidos gastroresistentes	360 mg	MYFORTIC	Suiza	IN VIVO
	Comprimido recubierto	500 mg	CELLCEPT 500 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Italia	IN VIVO
CLOPIDOGREL	Comprimido recubierto	75 mg	PLAVIX (CLOPIDOGREL) 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Francia	IN VIVO
	Comprimido recubierto	300 mg	PLAVIX 300 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Francia	IN VIVO
LAMOTRIGINA	Tableta	5 mg	LAMICTAL	Polonia	IN VIVO
	Tableta dispersable/Masticable	25 mg	LAMICTAL DISPERSABLE MASTICABLE 25mg	Polonia	IN VIVO
	Tableta de liberación prolongada	25 mg	LAMDRA SBK	México	IN VIVO
	Tableta dispersable/Masticable	50 mg	LAMICTAL 50 mg COMPRIMIDOS DISPERSABLES/ MASTICABLES	Polonia	IN VIVO
	Tableta de liberación prolongada	50 mg	LAMDRA SBK	México	IN VIVO
	Tableta dispersable/Masticable	100 mg	LAMICTAL 100 mg TABLETA DISPERSABLE/ MASTICABLE	Polonia	IN VIVO
	Tableta de liberación prolongada	100 mg	LAMDRA SBK	México	IN VIVO
	Tableta de liberación prolongada	200 mg	LAMICTAL XR 200 mg TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA	Estados Unidos	IN VIVO
LEVODOPA CARBIDOPA	Tableta	50 mg + 100 mg	SINEMET	Italia	IN VIVO
	Tableta de liberación prolongada	50 mg + 200 mg	SINEMET CR 50/200 mg Tabletas de liberación prolongada	Italia	IN VIVO
	Tableta	25 mg + 250 mg	SINEMET 25/250 mg Tabletas	Italia	IN VIVO

REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO

RTS 11.02.01:22

PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN	PRODUCTO DE REFERENCIA	PAIS DEL FABRICANTE	TIPO DE PRUEBA
LEVOTIROXINA	Tableta	25 mcg	EUTIROX 25 25mcg TABLETAS	México	IN VIVO
	Tableta	50 mcg	EUTIROX 50 mcg TABLETAS	México	IN VIVO
	Tableta	75 mcg	EUTIROX 75 75 mcg TABLETAS	México	IN VIVO
	Tableta	100 mcg	EUTIROX 100 100 mcg	México	IN VIVO
	Tableta	125 mcg	EUTIROX 125 mcg TABLETAS	México	IN VIVO
	Tableta	150 mcg	EUTIROX 150 150 mcg TABLETAS	México	IN VIVO
	Tableta	175 mcg	EUTIROX 175 mcg TABLETAS	México	IN VIVO
	Tableta	200 mcg	EUTIROX 200 mcg TABLETAS	México	IN VIVO
TACROLIMUS	Cápsula de liberación prolongada	0.5 mg	PROGRAF XL 0.5 mg CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	Irlanda	IN VIVO
	Cápsula	1 mg	PROGRAF 1 mg CAPSULAS	Irlanda	IN VIVO
	Cápsula de liberación prolongada	1 mg	PROGRAF XL 1 mg CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	Irlanda	IN VIVO
	Cápsula	5 mg	PROGRAF 5 mg. CAPSULAS	Irlanda	IN VIVO
	Cápsula de liberación prolongada	5 mg	PROGRAF XL 5 mg CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	Irlanda	IN VIVO
IMATINIB	Comprimidos con cubierta pelicular	100 mg	GLIVEC 100 COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR	Suiza	IN VIVO
	Comprimidos con cubierta pelicular	400 mg	GLIVEC 400 COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR	Alemania	IN VIVO

REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO**RTS 11.02.01:22**

PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN	PRODUCTO DE REFERENCIA	PAIS DEL FABRICANTE	TIPO DE PRUEBA
CARVEDILOL	Comprimidos	6.25 mg	-DILATREND COMPRIMIDOS 6.25 mg	Alemania	IN VIVO
			-COREG 6.25 MG COMPRIMIDOS	Brasil	
	Comprimidos	12.5 mg	-DILATREND COMPRIMIDOS 12.5 mg	Alemania	IN VIVO
			-COREG 12.5 mg COMPRIMIDOS	Brasil	
	Comprimidos	25 mg	-DILATREND COMPRIMIDOS 25 mg	Alemania	IN VIVO
			-COREG 25 mg COMPRIMIDOS	Brasil	
IRBERSARTAN	Comprimidos recubiertos	150 mg	APROVEL 150 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Francia	IN VIVO
	Comprimidos recubiertos	300 mg	APROVEL 300mg COMPRIMIDO RECUBIERTO	Francia	IN VIVO

Referencia utilizada: Elaboración propia DNM.

-FIN DEL REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO-**LIC. NOE GEOVANNI GARCÍA IRAHETA****DIRECTOR NACIONAL**