

Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos  
**Nº 37006-S**

LA PRESIDENTA DE LA REPÚBLICA

Y LA MINISTRA DE SALUD

Con fundamento en los artículos 11, 140 incisos 3), 8), 18) y 20); 146 de la Constitución Política; 11, 25, 27, 28, párrafo 2, inciso b) de la Ley Nº 6227 del 2 de mayo de 1978 "Ley General de la Administración Pública"; la Ley Nº 5395 de 30 de octubre de 1973 "Ley General de Salud"; la Ley Nº 8279 del 2 de mayo del 2002 "Ley del Sistema Nacional para la Calidad"; y la Ley Nº 7475 del 20 de diciembre de 1994 "Ley de Aprobación del Acta Final en que se incorporan los resultados de la Ronda de Uruguay de Negociaciones Comerciales Multilaterales", y

*Considerando:*

1º-Que de conformidad con el artículo 1 de la Ley General de Salud, la salud de la población es un bien de interés público tutelado por el Estado.

2º-Que el artículo 2 de la Ley General de Salud le otorga al Ministerio de Salud, actuando a nombre del Estado, la función esencial de velar por la salud de la población.

3º-Que la misión del Ministerio de Salud es garantizar la protección y el mejoramiento del estado de salud de la población, mediante el ejercicio efectivo de la rectoría y el liderazgo institucional, con enfoque de promoción de la salud y participación social inteligente, bajo los principios de transparencia, equidad, solidaridad y universalidad.

4º-Que es obligación del Ministerio de Salud proteger la salud de la población y en este caso específico en materia de medicamentos biológicos, es su obligación velar por que los productos comercializados en el país, sean de calidad, seguros y eficaces, por lo que se hace necesario establecer requisitos específicos para el registro de este tipo particular de medicamentos.

5º-Que mediante Decreto Ejecutivo Nº 28466-S del 08 de febrero del 2000, publicado en *La Gaceta* Nº 42 del 29 de febrero del 2000, el Poder Ejecutivo promulgó el "Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos". Este reglamento no contempla los requisitos correspondientes para el registro de medicamentos de origen biológico ni la exigencia de los planes de manejo de riesgo y vigilancia post comercialización requeridos en virtud de su complejidad por lo que se hace necesario emitir la respectiva regulación. **Por tanto,**

DECRETAN:

Artículo 1º-Aprobar el siguiente Reglamento Técnico:

**RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción  
y Control de Medicamentos Biológicos**

1. OBJETIVO Y ÁMBITO DE APLICACIÓN

El presente reglamento tiene como objetivo establecer los requisitos y trámites necesarios para la inscripción y control de medicamentos biológicos de uso humano y aplica a todos los productos de este tipo, sean producidos en el territorio nacional o importados.

## 2. REFERENCIAS

Este reglamento se complementa con:

2.1 Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos, Medicamentos para Uso Humano. Requisitos Registros Sanitario. Anexo 1 de la Resolución N° 333-2013 (COMIECO-LXVI). Decreto Ejecutivo N° 38414-COMEXMEIC-S del 28 de febrero del 2014, publicado en el Alcance N° 20 a La Gaceta N° 103 del 30 de mayo del 2014.

*(Así reformado el numeral anterior por el artículo 1° del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2017)*

2.2. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.02:04 Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano. Anexo de la Resolución N° 142-2005 (COMIECO-XXXII). Decreto Ejecutivo N° 33416-COMEX-SALUD-MEIC del 10 de agosto de 2006, publicado en *La Gaceta* N° 218 del 14 de noviembre de 2006.

2.3. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Reglamento de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos. Resolución N° 142-2005 (COMIECO-XL). Decreto Ejecutivo N° 33725-COMEX-SALUD-MEIC del 8 de enero del 2007, publicado en *La Gaceta* N° 80 del 26 de abril de 2007.

2.4. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano. Anexo de la Resolución N° 256-2010 (COMIECO-LIX). Decreto Ejecutivo N° 36638-COMEX-S-MEIC del 30 de marzo del 2011, publicado en *La Gaceta* N° 129 del 05 de julio del 2011.

2.5. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.47:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Verificación de la Calidad. Resolución N° 214-2007 (COMIECO-XLVII). Decreto Ejecutivo N° 34480-COMEX-SALUD-MEIC del 9 de enero de 2008, publicado en *La Gaceta* N° 85 del 05 de mayo de 2008.

## 3. ABREVIATURAS

3.1. **ADN**: Ácido desoxirribonucleico.

3.2. **ELISA**: Ensayo por inmuno absorción ligado a enzimas (ELISA por las siglas en inglés de "Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay").

3.3. **EMA**: Agencia Europea de Medicamentos (EMA sus siglas en inglés).

3.4. **FDA**: Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América (FDA sus siglas en inglés).

3.5. **ICH**: Conferencia Internacional sobre la Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH sus siglas en inglés).

3.6. **OMS**: Organización Mundial de la Salud (WHO por sus siglas en inglés).

3.7. **RIA**: Radioinmunoensayo (RIA por las siglas en inglés de "Radioimmunoassay").

3.8. **UI**: Unidad Internacional.

3.9. **VIH**: Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

#### 4. DEFINICIONES

Para efectos de interpretación y aplicación del presente Reglamento se establecen las siguientes definiciones:

4.1. **acilación**: es la reacción por medio de la cual un grupo acilo se adiciona a una molécula.

4.2. **actividad biológica**: Habilidad o capacidad específica de un producto para desarrollar un efecto biológico definido. La potencia es una medida cuantitativa de la actividad biológica.

4.3. **ADN recombinante**: Molécula de ADN formada por la unión de dos moléculas heterólogas, es decir, de diferente origen. Generalmente se aplica este nombre a moléculas producidas por la unión artificial y deliberada, in vitro, de ADN proveniente de dos organismos diferentes que normalmente no se encuentran juntos. Al introducirse este ADN recombinante en un organismo se produce una modificación genética que permite la adición de un nuevo ADN al organismo conllevando a la modificación de rasgos existentes o la expresión de nuevos rasgos. Este proceso es mediante técnicas de ingeniería dirigida y difiere de la recombinación genética que ocurre sin intervención del hombre dentro de la célula.

4.4. **adyuvante**: Componente inerte de un medicamento biológico que potencia la respuesta inmunitaria frente a un antígeno o la actividad biológica del principio activo del medicamento.

4.5. **agente adventicio**: Material contaminante (químico, bioquímico o microbiano) introducido accidentalmente y que no es parte del proceso de manufactura del principio activo o del producto final.

4.6. **agente conservante**: Agente químico incluido en los medicamentos para prevenir el deterioro por oxidación (antioxidantes) o para matar o inhibir el crecimiento de microorganismos introducidos accidentalmente durante el proceso de manufactura o su uso (conservantes antimicrobianos).

4.7. **aminoácidos**: Ácidos carboxílicos, alifáticos y aromáticos con un grupo amino sustituido presentes en forma libre o combinados entre sí como constituyentes de las proteínas.

4.8. **anticuerpo**: Proteína plasmática de la familia de las inmunoglobulinas que reconoce específicamente antígenos. Están presentes en las membranas de las células B y son secretadas por células plasmáticas.

4.9. **antígeno**: Sustancia que el organismo reconoce como extraña ("no propia") y contra la cual desencadena una respuesta inmunitaria.

4.10. **antígeno HBs**: Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

4.11. **antitoxina**: Preparación de inmunoglobulinas o fragmentos de inmunoglobulinas fraccionada del plasma de personas o animales inmunizados con toxinas.

4.12. **antiveneno**: Preparación de inmunoglobulinas o fragmentos de inmunoglobulinas fraccionada del plasma de animales inmunizados con venenos de serpientes y otros animales ponzoñosos.

4.13. **banco de células de trabajo:** Cultivo de células derivado de un banco de células maestro que son destinados a la preparación de los cultivos de producción.

4.14. **banco de células maestro:** Cultivo de células caracterizadas, de origen conocido, que son distribuidos en contenedor o envases, en una misma operación, de tal manera que se asegura su uniformidad y estabilidad durante el almacenamiento.

4.15. **biodisponibilidad:** Velocidad y extensión en que la fracción activa de un medicamento se absorbe y está disponible en los sitios de acción.

4.16. **caracterización:** Determinación de las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, las propiedades inmunoquímicas, la pureza e impurezas de los productos biológicos, utilizando técnicas analíticas.

4.17. **cepa:** Grupo de organismos de una misma especie que poseen una o pocas características distintivas; las cuales se mantienen artificialmente con propósitos de domesticación, para experimentos genéticos o para el control de calidad de medicamentos.

4.18. **cepa vacunal:** Cepa utilizada para la fabricación de una vacuna particular.

4.19. **citomegalovirus (CMV):** Pertenece a un grupo de herpes virus que produce inclusiones intranucleares de determinadas células y agrandamiento (hipertrofia) de las células de varios órganos.

4.20. **cosecha o cultivo celular:** Proceso mediante el cual las células, ya sean procariotas o eucariotas, pueden crecer in vitro en condiciones controladas.

4.21. **desecación:** Método aplicado para la eliminación de agua a fin de obtener una sustancia o mezcla anhidra.

4.22. **ejercicio de biosimilitud:** Proceso que describe las actividades, incluyendo el diseño y conducción de estudios (preclínicos, clínicos y de calidad) y evaluación de los datos, para demostrar que un medicamento biológico tiene un perfil similar en términos de calidad, eficacia, seguridad e inmunogenicidad que el medicamento biológico de referencia.

4.23. **eliminación viral:** Remoción física de las partículas virales o inactivación de la infectividad de un virus específico en un producto o principio activo.

4.24. **estabilizador:** Sustancia empleada para la conservación del estado genuino de un material biológico evitando las alteraciones enzimáticas.

4.25. **estudio clínico:** investigación realizada en seres humanos destinada a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos de un producto en investigación y/o identificar reacciones adversas relacionadas con un producto en investigación, con el fin de generar información que permita valorar su seguridad y eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.

4.26. **estudio de biodisponibilidad:** Estudios farmacocinéticos en los que a través de un diseño experimental preestablecido, permiten determinar la biodisponibilidad de un principio activo.

4.27. **estudio de eficacia clínica:** Estudio sobre el poder o capacidad del medicamento de producir el efecto deseado.

4.28. **estudio de inmunogenicidad:** Estudio de calidad, no - clínico o clínico para determinar la reacción inmune que puede generar un producto.

- 4.29. **estudio de seguridad:** Estudio que evalúa el riesgo médico asociado al uso del medicamento.
- 4.30. **estudio farmacocinético:** Estudio de la manera en que se absorben, distribuyen y eliminan del cuerpo los medicamentos.
- 4.31. **estudio farmacodinámico:** Estudio de la forma en que se produce el efecto terapéutico de un medicamento.
- 4.32. **estudio preclínico:** Estudio para evaluar la actividad y los efectos del medicamento en animales enteros, órganos aislados o modelos in Vitro.
- 4.33. **factores de coagulación:** Proteínas que están involucradas con el mecanismo de la cascada de la coagulación de la sangre.
- 4.34. **farmacovigilancia:** Actividad destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados del uso de medicamentos de uso humano una vez comercializados.
- 4.35. **fermentación:** Proceso de crecimiento de microorganismos para generar diferentes productos químicos o compuestos farmacéuticos.
- 4.36. **formación de puentes disulfuro:** Es la reacción por medio de la cual dos grupos sulfidril (-SH) son oxidados para formar un enlace covalente azufre-azufre (-S-S-).
- 4.37. **fosforilación:** es la adición de un grupo fosfato a una proteína o molécula orgánica.
- 4.38. **glicosilación:** Es la reacción en la cual un carbohidrato es enlazado a un grupo funcional de otra molécula, ya sea proteína, lípido o cualquier molécula orgánica.
- 4.39. **guía internacional:** Documento o directriz elaborada por instituciones internacionales.
- 4.40. **hibridoma:** Célula híbrida cultivable in Vitro de forma indefinida, obtenida por fusión in Vitro de células plasmáticas tumorales (de mieloma) con células normales productoras de anticuerpos (Linfocitos B) de animales previamente inmunizados.
- 4.41. **impureza:** cualquier componente presente en el principio activo o en el producto terminado que no corresponde con el producto deseado, con sustancias relacionadas al producto o con los excipientes, incluyendo aquellos componentes de la solución amortiguadora. Tal impureza puede estar relacionada con el proceso o con el producto.
- 4.42. **inactivación viral:** Inhibición de la actividad biológica de los virus, a fin de obtener productos biológicos de alta seguridad, por medios físicos (rayos UV, ultrasonidos, radiaciones ionizantes), físico-químicos (calor húmedo, pH extremos, tanto altos como bajos, y desecación) o químicos (formol, oxidantes, enzimas proteolíticas).
- 4.43. **inmunogenicidad:** Capacidad de un antígeno para desencadenar una respuesta inmunitaria, que puede neutralizar la actividad biológica de un medicamento, afectar la respuesta clínica, impactar negativamente el tratamiento subsiguiente o causar reacciones adversas potencialmente fatales.
- 4.44. **inmunoglobulinas:** Proteínas plasmáticas que actúan como anticuerpos para la defensa específica del organismo.

4.45. **institución internacional:** Institución abierta a las instituciones competentes de por lo menos todos los miembros de la Organización Mundial de Comercio (de conformidad con el Anexo 1 del Acuerdo de Obstáculos Técnicos al Comercio).

4.46. **líneas celulares:** Tipo de población celular que se origina por el subcultivo en serie de una población de células primarias, que pueden ser almacenadas.

4.47. **medicamento de ADN recombinante o biotecnológico:** Proteína o ácido nucleico que se obtiene a partir de un organismo modificado con tecnología de ADN recombinante (ADNr) o tecnología de hibridoma o líneas celulares transformadas.

**4.48 Medicamento biológico:** Producto farmacéutico elaborado con materiales de origen biológico tales como microorganismos, órganos y tejidos de origen animal o vegetal, células o fluidos (incluyendo sangre y plasma) de origen humano o animal y los diseños celulares biotecnológicos (sustratos celulares, sean o no recombinantes incluidas las células primarias).

*(Así reformado el numeral anterior por el artículo 1º del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2017)*

4.49. **medicamento biológico de referencia:** Es el producto biológico con el cual el medicamento de prueba pretende demostrar ser biosimilar.

4.50. **medicamento o producto innovador:** Es aquel medicamento biológico que se autorizó primero para su comercialización, en el primer país de origen, sobre la base de su documentación de eficacia, seguridad y calidad.

4.51. **medicamento o producto innovador de origen alterno:** Es aquel medicamento biológico innovador que no es fabricado en el primer país de origen.

4.52. **medicamento biosimilar:** Medicamento biológico que ha demostrado mediante el ejercicio de biosimilitud que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia al medicamento biológico de referencia.

4.53. **medicamento hemoderivado:** Medicamento obtenido por procedimientos industriales, cuya materia prima sea la sangre o el plasma humano; dichos medicamentos incluyen, en particular, la albúmina, los factores de coagulación y las inmunoglobulinas de origen humano.

4.54. **medio de cultivo:** Sustancia sólida o líquida utilizada para el cultivo, el aislamiento, identificación o el almacenamiento de microorganismos, células o tejidos.

4.55. **modificaciones postraduccionales:** son las modificaciones que la célula le introduce a una proteína luego de que esta ha sido sintetizada en el ribosoma; estas modificaciones pueden ser glicosilaciones, fosforilaciones, acilaciones o formación de puentes disulfuro. Estas son llevadas a cabo en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi y son muy dependientes del tipo de célula.

4.56. **parvovirus B19:** Familia de los virus ADN, monocatenario, sin envoltura, de simetría icosaédrica y pequeño tamaño (de 16 - 26 nm), aislado en el hombre y que se asocia a diversos tipos de anemia hemolítica y a eritema infeccioso infantil o Quinta enfermedad.

4.57. **pegilación:** es el proceso de pegar de forma covalente una cadena de polietilenglicol a otra molécula, generalmente a un medicamento o proteína de uso terapéutico.

4.58. **plasma:** Porción líquida que queda tras la separación de los elementos celulares de la sangre total anticoagulada, mediante centrifugación, sedimentación o plasmaféresis.

4.59. **plasmaféresis:** Procedimiento que consiste en extraer sangre total de un donante, separar el plasma de los elementos celulares y devolver las células sanguíneas al donante.

4.60. **preservante:** Agente químico agregado para prevenir el deterioro por oxidación (antioxidantes) o para matar o inhibir el crecimiento de microorganismos introducidos accidentalmente durante el proceso de manufactura o su uso (conservante antimicrobiano).

4.61. **principio activo (para medicamentos biológicos):** Sustancia o mezcla de sustancias de origen biológico responsables de un efecto farmacológico específico.

4.62. **prión:** Agente infeccioso, constituido exclusivamente por proteínas, que produce alteraciones neurodegenerativas contagiosas en diversas especies animales.

4.63. **prueba ELISA:** Inmunoensayo sobre fase sólida para un análisis cuantitativo en el cual uno de los reactivos está enlazado con una enzima y ésta cataliza una reacción cuyo producto puede ser medido espectrofotométricamente.

4.64. **prueba RIA:** Método radioinmunológico para la determinación cuantitativa de cantidades de sustancias a escala de nanogramos.

4.65. **reactogenicidad:** Reacciones adversas locales o sistémicas que se considera que se han producido en relación causal a la aplicación de una vacuna u otro producto biológico.

4.66. **seroconversión:** Aumentos en las concentraciones de anticuerpos específicos, ya sea porque se correlacionen con la transición de seronegativo a seropositivo, o con un aumento significativo de niveles preexistentes de anticuerpos. Este parámetro proporciona información sobre la inmunogenicidad de vacunas.

4.67. **sustancia auxiliar (excipiente):** Sustancia que a las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, carece de actividad farmacológica, sin embargo se añade intencionalmente al principio activo para asegurar la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración del producto terminado.

4.68. **sustrato celular:** Células utilizadas para la manufactura de un producto.

4.69. **terapia génica o celular:** Procedimiento médico que consiste en reemplazar, manipular o complementar los genes no funcionales con genes sanos para que puedan funcionar con normalidad.

4.70. **trazabilidad:** Capacidad de rastrear cada unidad individual de sangre o componentes sanguíneos derivados o de cualquier otro tipo de producto biológico, desde el donante o el cultivo microbiano o celular que le dio origen hasta su destino final, ya sea un receptor, un fabricante de medicamentos o su disposición final y viceversa.

## 5. REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS:

5.1. Cuando científicamente no proceda la presentación de alguno de los estudios o documentos mencionados en el presente Reglamento, el solicitante deberá presentar la justificación para su valoración por parte del Ministerio de Salud.

5.2 Para el registro sanitario de los medicamentos biológicos se debe presentar lo establecido en el Decreto Ejecutivo N° 38414-COMEX-MEIC-S del 28 de febrero del 2014 Publicación de la Resolución N° 333-2013 (COMIECO-LXVI) de fecha 12 de diciembre de 2013 y sus Anexos: "Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos, Medicamentos Para Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario" (Anexo 1) y el "Procedimiento para el Reconocimiento Mutuo de Registros Sanitarios de Medicamentos para Uso Humano" (Anexo 2)", publicado en el Alcance N° 20 a La Gaceta N° 103 del 30 de mayo del 2014; excepto lo señalado en los numerales 7.11 Estudios de seguridad y eficacia y 14 Modificaciones posteriores al registro sanitario de dicho

Reglamento, que en el caso de los productos biológicos deberá atender lo dispuesto en los numerales 5.4, 5.7 y 7 del presente reglamento.

El Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura y Contrato de fabricación a terceros (cuando aplique), deben presentarse para todos los laboratorios que intervienen en la fabricación del o los principios activos, del producto intermedio y del producto final, según corresponda, incluyendo los laboratorios que realizan el acondicionamiento posterior.

*(Así reformado el numeral 5.2) anterior por el artículo 1° del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2017)*

5.3 Información sobre el estatus regulatorio del producto a nivel internacional: Listado de Autoridades Sanitarias o países que tienen registrado el producto a la fecha del trámite ante el Ministerio de Salud, el cual debe incluir el nombre con el que está registrado y el número de autorización, además un listado de las Autoridades Sanitarias o países que han realizado inspecciones de Buenas Prácticas de Manufactura en los últimos dos años a los laboratorios fabricantes que intervienen en la manufactura del producto, incluyendo la fecha de la inspección.

*(Así reformado el numeral anterior por el artículo 1° del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2017)*

5.4. Información relativa a seguridad y eficacia para los medicamentos biológicos. La documentación científica presentada, referida a los informes concluyentes de los estudios clínicos, debe haber sido elaborada en un período no mayor a diez años. En caso de que los estudios mencionados anteriormente, se hayan realizado hace más de 10 años, el solicitante deberá presentar la justificación para su valoración por parte del Ministerio de Salud. Todos los informes concluyentes de los estudios clínicos deben referirse al mismo producto y forma farmacéutica que se presenta para su registro sanitario.

5.4.a. Para productos biológicos que contienen principios activos no comprendidos en la formulación de un producto registrado previamente en Costa Rica:

i) En caso de productos que contengan entidades químicas no comprendidas en la formulación de un producto previamente registrado:

. Informes concluyentes de los resultados de los estudios preclínicos (incluyendo la información de parámetros farmacodinámicos in vivo e in Vitro).

. Informes concluyentes de los resultados de los estudios clínicos fases I, II y III (incluyendo estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos y estudios clínicos y estudios de inmunogenicidad).

Nota: La entidad química presente en los productos biológicos será considerada como no previamente registrada, cuando no haya estado presente en un producto previamente registrado, o cuando tenga una estructura molecular distinta a la del producto ya registrado y por tanto, cuando se presente para registro, deberá aportar la Información relativa a seguridad y eficacia mencionada en este numeral.

Los datos de prueba presentados bajo el presente numeral, para el registro sanitario de un producto farmacéutico nuevo, se protegerán contra el uso comercial desleal, de conformidad con, y por el plazo establecido en la Ley N° 7975 del 04 de enero de 2000 "Ley de Información no Divulgada", y su Reglamento.

ii) En caso de productos farmacéuticos que contienen entidades químicas incluidas en productos previamente registrados cuyo principio activo corresponde a nuevos derivados, tales como los pegilados u otros, deberán presentar:

. Informes concluyentes de los resultados de los estudios clínicos fases I, II y III.



5.4.b. Para medicamentos biológicos que contienen principios activos comprendidos en la formulación de un producto previamente registrado en Costa Rica pero que presentan:

i) Nuevas combinaciones fijas de principios activos:

. Informes concluyentes de los resultados de los estudios clínicos fases I, II y III. Tales informes deben comparar la proporción o dosis existente y la nueva, incluyendo estudios de biodisponibilidad.

ii) Nueva forma farmacéutica con una vía de administración ya registrada:

. Informes concluyentes de los resultados de estudios de biodisponibilidad.

iii) Nueva forma farmacéutica con una nueva vía de administración:

. Informes concluyentes de los resultados de estudios preclínicos y estudios clínicos fases I, II y III.

iv) Nueva forma farmacéutica con una nueva forma de liberación:

. Informes concluyentes de los resultados de estudios clínicos fases I, II y III.

v) Nuevas potencias o concentraciones de principios activos previamente registrados:

. Informes concluyentes de los resultados de estudios de biodisponibilidad y estudios clínicos fases II y III.

vi) Nuevas vías de administración con una forma farmacéutica ya registrada:

. Informes concluyentes de los resultados de estudios de biodisponibilidad y clínicos fases II y III.

5.5 Además de los requisitos mencionados en los numerales anteriores, para el registro de los medicamentos biológicos, se deberá adjuntar al expediente los documentos establecidos en los apartados siguientes.

*(Así reformado el numeral anterior por el artículo 1° del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2017)*

(\* )5.6 Para los medicamentos ADN recombinantes o biotecnológicos se debe presentar:

5.6.a Información de calidad del principio activo:

i) Información general:

i.1. Descripción de la estructura química del principio activo, de la secuencia de aminoácidos indicando los sitios de las modificaciones postraduccionales.

i.2. Descripción de las propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas.

ii) Fabricación:

ii.1 Información de los fabricantes del principio activo cuando está involucrado más de un fabricante indicar en qué paso interviene cada uno.

ii.2 Descripción del proceso de fabricación y de los controles durante el proceso.

ii.3 Descripción del control del sustrato celular.

ii.4 Descripción del control de las etapas críticas y de los productos intermedios.

ii.5 Validación y/o evaluación de los procesos de fabricación.

iii) Caracterización:

iii.1 Descripción de la elucidación de la estructura y otras características fisicoquímicas, inmunológicas y biológicas del principio activo.

iii.2 Descripción de las impurezas relacionadas con el producto y el proceso de fabricación.

iv) Control de calidad del principio activo:

iv.1 Especificaciones.

iv.2 Descripción de los métodos analíticos.

iv.3 Validación de los métodos analíticos.

iv.4 Análisis de lotes que incluya la descripción de los lotes y los resultados de análisis de 3 lotes.

iv.5 Justificación de las especificaciones.

v) Descripción y certificado de análisis de los estándares o materiales de referencia.

vi) Descripción del sistema envase-cierre.

vii) Descripción del protocolo de estabilidad, resultados y conclusiones del estudio de estabilidad.

5.6.b Información de calidad del producto terminado:

i) Descripción del producto terminado y de su composición.

ii) Fabricación:

ii.1 Información de los fabricantes del producto terminado, cuando está involucrado más de un fabricante indicar en qué paso interviene cada uno.

ii.2 Descripción del proceso de fabricación y de los controles durante el proceso.

ii.3 Descripción del control de las etapas críticas y de los productos intermedios.

ii.4 Validación y/o evaluación de los procesos de fabricación.

iii) Control de los excipientes (debe presentar esta información para cada uno de los excipientes):

iii.1 Especificaciones.

iii.2 Descripción de los métodos analíticos o la referencia a métodos descritos en farmacopeas.

iii.3 Validación de los métodos analíticos.

iii.4 Justificación de las especificaciones.

iii.5 Para excipientes de origen humano o animal se debe proveer información de agentes adventicios que incluya: su origen, las especificaciones, descripción de las pruebas realizadas e información de seguridad viral.

iii.6 Para nuevos excipientes (utilizados por primera vez en un producto farmacéutico para uso humano o una nueva vía de administración), deben presentar información de fabricación, caracterización y controles y los datos que soporten la seguridad establecidos en estudios no clínicos y clínicos.

iv) Control de calidad de producto terminado:

iv.1 Análisis de lotes que incluya la descripción de los lotes y los resultados de análisis de 3 lotes.

iv.2 Descripción de la caracterización de las impurezas.

iv.3 Justificación de las especificaciones.

v) Descripción y certificado de análisis de los estándares o materiales de referencia.

vi) Descripción del sistema envase-cierre.

vii) Descripción de la evaluación de la seguridad frente a infecciones por agentes adventicios virales y no virales, incluyendo los resultados de los estudios de evaluación de seguridad.

viii) Plan de manejo de riesgos y Plan de fármaco vigilancia post-comercialización. En el caso de medicamentos biosimilares todo monitoreo específico de seguridad impuesto al producto de referencia deberá considerarse en el plan de manejo de riesgo del producto biosimilar.

ix) Si la presentación comercial del producto incluye un dispositivo médico, se debe presentar una descripción del (os) dispositivo(s), incluyendo instrucciones de uso e información del fabricante.

*(\*) (Así reformado el numeral 5.6) anterior por el artículo 1° del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2018)*

(\*)5.7 En cuanto a la información de calidad, seguridad y eficacia los medicamentos biosimilares no registrados previamente en Costa Rica y para los biosimilares ya registrados, se debe presentar además de la información del numeral 5.6 de la presente disposición normativa, el ejercicio de biosimilitud que incluya:

5.7.a Estudio comparativo de la calidad entre el biosimilar y el biológico innovador de referencia.

5.7.b Estudios preclínicos (in vitro e in vivo) que deben ser de naturaleza comparativa y diseñados para detectar diferencias significativas entre el biosimilar y el biológico innovador de referencia.

5.7.c Estudios clínicos comparativos con el medicamento biológico de referencia para cada una de las indicaciones que solicita. Deberá presentar:

i. Estudios farmacocinéticos.

ii. Estudios farmacodinámicos.

iii. Estudios de eficacia clínica.

iv. Estudios de seguridad.

v. Estudios de inmunogenicidad.

Nota 1: El tipo y la cantidad de estudios dependerán del conocimiento que se tenga del medicamento biológico de referencia y las indicaciones terapéuticas que se estén solicitando, para esto se seguirán las guías internacionales de la OMS y en ausencia de estas, se podrán utilizar las emitidas por la FDA, EMA e ICH caso por caso. No obstante, lo anterior, se podrán adoptar como oficiales las guías de otros países, una vez que el Ministerio de Salud compruebe que son de aceptación internacional y sean oficializadas mediante Resolución Administrativa que se deberá publicar en el Diario Oficial *La Gaceta* junto con los instructivos, formularios y cualquier otro documento que corresponda y colocadas en la página Web del Ministerio de Salud.

5.7.d Carta de aprobación de los estudios clínicos indicados en este reglamento, emitida por el o los Comités ético-científicos o por la autoridad regulatoria correspondiente, debidamente legalizada o apostillada. Los comités éticos científicos deberán estar reconocidos por la autoridad sanitaria del país o la entidad competente de donde se realizaron estos estudios.

5.7.e Detalle sobre el criterio empleado para seleccionar el producto biológico de referencia, con el cual se hizo el ejercicio de biosimilitud. Para ello debe utilizarse la secuencia de criterios del numeral 6 del presente reglamento.

(\*) (Así reformado el numeral 5.7) anterior por el artículo 1° del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2018)

(\*)5.8 Para los medicamentos hemoderivados se debe presentar:

5.8.a Información de calidad del principio activo:

i) Información general:

i.1 Descripción de la estructura química del principio activo y de la secuencia de aminoácidos.

i.2 Descripción de las propiedades generales: fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas.

ii) Fabricación:

ii.1 Información de los fabricantes del principio activo, cuando está involucrado más de un fabricante indicar en qué paso interviene cada uno.

ii.2 Descripción del proceso de fabricación y de los controles durante el proceso.

ii.3 Descripción del control del plasma:

ii.3.1 Información de los centros o establecimientos en los cuales se obtiene el plasma, que incluya: nombre del establecimiento, dirección exacta, país, actividad de colecta y procesamiento (plasmaféresis, sangre entera y/o procesamiento de la sangre), información de las inspecciones y aprobaciones obtenidas, las características de las donaciones (voluntarias, remuneradas) y los datos epidemiológicos de las infecciones transmisibles por la sangre (datos de la incidencia de seroconversión de positivos confirmados en los donantes y datos de prevalencia de positivos confirmados en nuevos donantes).

ii.3.2 Información de los centros o establecimientos en los cuales se analiza las donaciones y pool de plasma, que incluya: nombre del establecimiento, dirección exacta, país, información de las inspecciones y aprobaciones obtenidas.

ii.3.3 Criterios de selección y exclusión de los donantes.

ii.3.4 Información de sistema utilizado para asegurar la trazabilidad de cada donación desde el donante hasta el producto terminado y viceversa.

ii.3.5 Descripción del análisis de las donaciones de sangre o fuentes (pool) de plasma para agentes infecciosos (Virus de Inmunodeficiencia Humana VIH 1 y VIH 2, virus de Hepatitis B y C, citomegalovirus, parvovirus B19, priones y otros agentes endémicos de los países de origen del plasma), incluyendo información de los métodos de análisis y en el caso del pool de plasma, la validación de los métodos utilizados.

ii.3.6 Características técnicas de las bolsas para la recolección de la sangre y el plasma, incluyendo información de las soluciones anticoagulantes utilizadas.

ii.3.7 Condiciones de almacenamiento y transporte del plasma.

ii.3.8 Procedimientos del periodo de cuarentena del plasma.

ii.3.9 Características del pool de plasma (sitios de pooling, preparación y muestreo)

Nota 2: Una Certificación del Archivo Principal del Plasma (Plasma Master File o PMF por sus siglas en inglés) para el laboratorio fabricante puede reemplazar los requisitos indicados en los numerales 5.8.a.ii.3 de la presente normativa.

ii.4 Descripción de los controles de los pasos críticos e intermedios del proceso de fabricación.

ii.5 Validación y/o evaluación del proceso de fabricación.

iii) Caracterización:

iii.1 Descripción de la elucidación de la estructura y otras características fisicoquímicas, inmunológicas y biológicas del principio activo.

iii.2 Descripción de las impurezas relacionadas con el producto y el proceso de fabricación.

vi) Control de calidad del principio activo:

iv.1 Especificaciones

iv.2 Descripción de los métodos de análisis.

iv.3 Validación de los métodos de análisis.

iv.4 Análisis de lotes que incluya la descripción de los lotes y los resultados de análisis de 3 lotes.

iv.5 Justificación de las especificaciones.

v) Descripción y certificado de análisis de los estándares o materiales de referencia.

vi) Descripción del sistema envase-cierre.

vii) Descripción del protocolo de estabilidad, resultados y conclusiones del estudio de estabilidad.

5.8.b Información del producto terminado.

i) Fórmula del lote de producción.

ii) Fabricación:

ii.1 Información de los fabricantes del producto terminado, cuando está involucrado más de un fabricante indicar en qué paso interviene cada uno.

ii.2 Descripción completa de todo el proceso de fabricación y sus controles, debe incluir el diagrama del flujo de fabricación y la justificación de los criterios de reproceso de los materiales.

ii.3 Descripción de los controles de los pasos críticos e intermedios.

ii.4 Validación y/o evaluación del proceso de fabricación.

iii) Control de los excipientes (debe presentar esta información para cada uno de los excipientes):

iii.1 Especificaciones.

iii.2. Métodos analíticos.

iii.3 Validación de los métodos analíticos para métodos no farmacopeicos o justificación.

iii.4 Justificación de las especificaciones.

iii.5 Excipientes de origen humano o animal proveer información de agentes adventicios que incluya: su origen, las especificaciones, descripción de las pruebas realizadas, información de seguridad viral.

iii.6 Para nuevos excipientes (utilizados por primera vez en un producto farmacéutico para uso humano o una nueva vía de administración), deben presentar información de fabricación, caracterización y controles y los datos que soporten la seguridad establecidos en estudios no clínicos y clínicos.

iv) Control de calidad del producto terminado:

iv.1 Análisis de lotes que incluya la descripción de los lotes y los resultados de análisis de 3 lotes.

iv.2 Descripción de la caracterización de las impurezas.

iv.3 Justificación de las especificaciones.

v) Descripción y certificado de análisis de los estándares o materiales de referencia.

vi) Descripción del sistema envase-cierre.

vii) Descripción de la evaluación de la seguridad frente a infecciones por agentes adventicios virales y no virales. Detalles sobre los procesos de inactivación y eliminación viral, agente empleado y método para verificar la efectividad del proceso, según aplique.

viii) Plan de manejo de riesgos y Plan de farmacovigilancia post-comercialización.

ix) Si la presentación comercial del producto incluye un dispositivo médico, se debe presentar una descripción del (os) dispositivo(s), incluyendo instrucciones de uso e información del fabricante.

*(\*) (Así reformado el numeral 5.8) anterior por el artículo 1º del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2018)*

*(\*)*5.9 Para las vacunas se debe presentar:

5.9.a Información de calidad del principio activo. La información en este punto es requerida de manera individual para cada antígeno presente en la vacuna:

i) Información general: nomenclatura, estructura, propiedades generales.

ii) Fabricación:

ii.1 Información de los fabricantes del principio activo, cuando está involucrado más de un fabricante indicar en qué paso interviene cada uno.

ii.2 Descripción del proceso de fabricación y los controles durante el proceso.

ii.3 Descripción del control de materiales: cepa, sistemas de bancos de células maestra y de trabajo, huevos embrionados, materiales de partida.

ii.4 Descripción del control de etapas críticas y productos intermedios.

ii.5 Validación y/o evaluación de los procesos.

ii.6 Descripción del desarrollo del proceso de fabricación.

iii) Caracterización:

iii.1 Descripción de la elucidación de la estructura y otras características fisicoquímicas, inmunológicas y biológicas del principio activo.

iii.2 Descripción de las impurezas relacionadas con el producto y el proceso de fabricación.

iv) Control de calidad del principio activo:

iv.1 Especificaciones.

iv.2 Descripción de los métodos de análisis.

iv.3 Validación de métodos de análisis.

iv.4 Análisis de lotes que incluya la descripción de los lotes y los resultados de análisis de 3 lotes.

iv.5 Justificación de las especificaciones.

v) Descripción y certificado de análisis de los estándares o materiales de referencia.

vi) Descripción del sistema envase-cierre.

viii) Estabilidad:

viii.1 Protocolo del estudio de estabilidad post-aprobación y compromiso de estabilidad.

viii.2 Datos de estudio de estabilidad y conclusiones.

5.9.b Información de calidad de producto terminado:

i) Desarrollo farmacéutico:

i.1 Descripción de la compatibilidad del principio activo con el resto de componentes como adyuvantes, preservantes, estabilizadores, según aplique.

i.2 Desarrollo de la formulación considerando la vía de administración propuesta, propiedades físico-químicas y biológicas.

i.3 Desarrollo del proceso de fabricación.



i.4 Sistema envase-cierre.

i.5 Atributos microbiológicos.

i.6 Compatibilidad con los diluyentes para reconstitución.

ii) Fabricación:

ii.1 Información de los fabricantes del producto terminado, cuando está involucrado más de un fabricante indicar en qué paso interviene cada uno.

ii.2 Fórmula del lote de producción.

ii.3 Descripción del proceso de fabricación incluyendo los controles del proceso.

ii.4 Descripción del control de pasos críticos e intermedios.

ii.5 Validación y/o evaluación de los procesos de fabricación.

iii) Control de excipientes:

iii.1 Especificaciones.

iii.2 Métodos analíticos.

iii.3 Validación de los métodos analíticos.

iii.4 Justificación de las especificaciones.

iii.5 Excipientes de origen animal o humano: Información de la fuente, origen, descripción de las pruebas de calidad realizadas, especificaciones, determinación de agentes adventicios y datos de seguridad viral.

iii.6 Para nuevos excipientes (adyuvantes, preservantes o estabilizadores utilizados por primera vez en una vacuna para uso humano o una nueva vía de administración), deben presentar información de fabricación, caracterización y controles y los datos que soporten la seguridad establecidos en estudios no clínicos y clínicos.

iv) Control de producto terminado:

iv.1 Análisis de lotes que incluya la descripción de los lotes y los resultados de análisis de 3 lotes.

iv.2 Descripción de la caracterización de impurezas, si aplica.

iv.3 Justificación de las especificaciones.

v) Descripción y certificado de análisis de los estándares o materiales de referencia.

vi) Descripción del sistema envase-cierre.

vii) Estabilidad:

vii.1 Protocolo del estudio de estabilidad post-aprobación y compromiso de estabilidad.

vii.2 Estudios de estabilidad adicionales en etapas intermedias del proceso de

fabricación que requieren diferentes temperaturas y condiciones de almacenamiento.

viii) Evaluación de seguridad de agentes adventicios: información detallada de la evaluación de seguridad del producto en relación a agentes adventicios de origen viral y no viral.

ix) Si la presentación comercial del producto incluye un dispositivo médico, se debe presentar una descripción del (os) dispositivo(s), incluyendo instrucciones de uso e información del fabricante.

x) Plan de Manejo de Riesgos y Plan de Farmacovigilancia Post-comercialización.

5.9.c Estudios clínicos de reactogenicidad, inmunogenicidad y eficacia.

*(\*) (Así reformado el numeral 5.9) anterior por el artículo 1° del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2018)*

5.10. Para los antivenenos y antitoxinas de origen animal se debe presentar el método de fabricación que debe contener la siguiente información:

*(Así corrida la numeración del anterior numeral por el artículo 4° del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2017, que lo traspaso del antiguo numeral 5.11) al 5.10), ya que se indicó derogar el numeral 5.10) original y correr la numeración restante)*

5.10.a. Fórmula maestra, incluyendo el tamaño de lote.

*(Así corrida la numeración del anterior numeral por el artículo 4° del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2017, que lo traspaso del antiguo numeral 5.11.a) al 5.10.a), ya que se indicó derogar el numeral 5.10) original y correr la numeración restante)*

5.10.b. Descripción de los materiales de partida de origen biológico tales como: venenos y plasma o componentes de sangre. Incluyendo: especificaciones de control de calidad, métodos de análisis validados y métodos para la exclusión de agentes adventicios.

*(Así corrida la numeración del anterior numeral por el artículo 4° del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2017, que lo traspaso del antiguo numeral 5.11.b) al 5.10.b), ya que se indicó derogar el numeral 5.10) original y correr la numeración restante)*

5.10.c. Información sobre el control de los lotes de veneno utilizados para la inmunización del animal donador.

*(Así corrida la numeración del anterior numeral por el artículo 4° del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2017, que lo traspaso del antiguo numeral 5.11.c) al 5.10.c), ya que se indicó derogar el numeral 5.10) original y correr la numeración restante)*

i) Certificación firmada por el regente biológico de la o las especies de serpientes utilizadas en las extracciones de veneno para las mezclas de inmunización, que incluyan los nombres científicos y comunes de las serpientes empleadas: Esta certificación debe incluir un mínimo de 10 ejemplares utilizados por especie para cada lote de veneno y la fecha de extracción.

ii) Diagrama de flujo que describa la manipulación y almacenamiento de las mezclas de veneno para inmunización, incluyendo las condiciones de almacenamiento.

iii) Resultados de pruebas biológicas y bioquímicas que certifiquen la consistencia de los venenos (perfil cromatográfico HPLC y actividad toxicológica DL50 específicamente).

#### 5.10.d. Información de los lotes de plasma obtenidos de los animales inmunizados:

*(Así corrida la numeración del anterior numeral por el artículo 4º del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2017, que lo traspaso del antiguo numeral 5.11.d) al 5.10.d), ya que se indicó derogar el numeral 5.10) original y correr la numeración restante)*

i) Información de pruebas de endotoxinas, potencia neutralizante de la mezcla de plasma para un lote y contenido de proteínas.

ii) Información de los venenos empleados en la inmunización, fechas de sangría, fechas de inmunización e identificación de los caballos para un lote específico.

iii) Perfil de identificación de los caballos participantes de un lote específico de plasma, con su respectiva raza, sexo, edad y peso.

#### 5.10.e. Descripción del proceso de fabricación:

*(Así corrida la numeración del anterior numeral por el artículo 4º del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2017, que lo traspaso del antiguo numeral 5.11.e) al 5.10.e), ya que se indicó derogar el numeral 5.10) original y correr la numeración restante)*

i) Diagrama del flujo de fabricación señalando los controles del proceso y cuando participe más de un fabricante, indicar en qué paso interviene cada uno.

ii) Descripción completa de todo el proceso, métodos de fabricación y sus controles. Información sobre los pasos de purificación, incluyendo los criterios de aceptación y rechazo.

iii) Especificaciones de control del proceso y los métodos analíticos emitidos por el fabricante, los cuales deben estar validados.

iv) Criterios de reproceso para cada etapa.

v) Especificaciones de calidad que incluyan la caracterización y pureza del producto obtenido en cada etapa y las técnicas analíticas utilizadas para su comprobación.

vi) Descripción de o los procesos de doble inactivación viral, agente empleado y método para verificar la efectividad del proceso, según aplique.

vii) Documento en el que el fabricante indique que su proceso de manufactura logra para todos los lotes fabricados, una reducción máxima de la infectividad por priones, de acuerdo con el estado actual del conocimiento. Esto aplica para aquellos antivenenos o antitoxinas derivados de animales en los que se ha demostrado la infectividad por priones.

5.10.f. Certificados analíticos, deben contener las especificaciones de calidad de Principio(s) activo(s), Sustancia(s) auxiliar(es), Producto en proceso, Producto terminado y Material(es) de referencia. Los resultados analíticos de los componentes del medicamento se deben expresar en unidades de peso, o de actividad biológica según proceda. Estos certificados deben incluir:

*(Así corrida la numeración del anterior numeral por el artículo 4º del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2017, que lo traspaso del antiguo numeral 5.11.f) al 5.10.f), ya que se indicó derogar el numeral 5.10) original y correr la numeración restante)*

i) Nombre de la sustancia o producto.

ii) Etapa de elaboración en caso de productos en proceso.

iii) Fecha y lugar de fabricación.

iv) Número del lote.

v) Tamaño del lote.

vi) Parámetros de calidad físicos, químicos, biológicos y microbiológicos con sus límites y resultados.

vii) Fecha de vencimiento cuando proceda.

viii) Fecha y lugar de análisis, nombre del responsable del análisis y decisión de conformidad de acuerdo con las especificaciones.

ix) Referencia del método oficial utilizado o indicación de que se utilizó el método validado del fabricante.

5.10.g. Plan de manejo de riesgos y de farmacovigilancia post-comercialización.

*(Así corrida la numeración del anterior numeral por el artículo 4º del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2017, que lo traspaso del antiguo numeral 5.11.g) al 5.10.g), ya que se indicó derogar el numeral 5.10) original y correr la numeración restante)*

(\*5.11 Para los medicamentos biológicos que no se clasifiquen en ninguno de los apartados anteriores, debe presentar la siguiente información:

5.11.a Información de calidad del principio(s) activo(s) de origen biológico:

i) Información de los fabricantes del principio activo, cuando está involucrado más de un fabricante indicar en qué paso interviene cada uno.

ii) Descripción del proceso de fabricación y los controles durante el proceso.

iii) Descripción del control de los materiales de partida.

iv) Caracterización:

iv.1 Descripción de la elucidación de la estructura y otras características fisicoquímicas, inmunológicas y biológicas del principio activo.

iv.2 Descripción de las impurezas relacionadas con el producto y el proceso defabricación.

v) Control de calidad del principio activo:

v.1 Especificaciones.

v.2. Descripción de los métodos analíticos.

v.3. Validación de los métodos analíticos.

vi) Descripción del sistema de envase cierre.

vii) Descripción del protocolo de estabilidad, resultados y conclusiones del estudio de estabilidad.

5.11.b Información de calidad del producto terminado.

i) Información de los fabricantes del producto terminado, cuando está involucrado más de un fabricante indicar en qué paso interviene cada uno.

ii) Descripción del proceso de fabricación y los controles del proceso del producto terminado

iii) Validación y/o evaluación del proceso de fabricación.

*(\*) (Así adicionado el numeral 5.11) anterior por el artículo 2º del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2017)*

5.12. *(Derogado por el artículo 4 del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2017)*

*(Así corrida la numeración del anterior numeral por el artículo 4º del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2017, que lo traspaso del antiguo numeral 5.12) al 5.11), ya que se indicó derogar el numeral 5.10) original y correr la numeración restante)*

*(Así corrida la numeración del numeral anterior por el artículo 2º del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2017, que lo traspaso del antiguo numeral 5.11) al 5.12))*

## **6. SELECCIÓN DEL MEDICAMENTO BIOLÓGICO DE REFERENCIA**

Los criterios para seleccionar el medicamento biológico de referencia en orden de prioridad son los siguientes:

6.1. La primera elección deberá ser siempre el 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 y comercializado en Costa Rica.

6.2. La segunda elección deberá ser siempre el producto innovador fabricado, registrado y comercializado en Costa Rica.

6.3. La tercera elección deberá ser el producto innovador fabricado en origen alterno, registrado y comercializado en Costa Rica.

6.4. La cuarta elección y en caso de que no se cumplan las condiciones anteriores, se podrá elegir como producto de referencia el producto innovador fabricado en el primer país de origen u origen alterno, o bien el producto de referencia sugerido en las listas de la OMS, aunque no haya sido comercializado en Costa Rica. Para definir el producto de referencia mediante la aplicación del presente numeral, se deberá consultar por escrito con la Dirección de Regulación de la Salud del Ministerio de Salud.

6.5. La quinta elección y en caso de que no se cumplan las condiciones anteriores, corresponde al producto líder del mercado que haya demostrado su calidad, eficacia y seguridad. Para definir el producto de referencia mediante la aplicación del presente numeral, se deberá consultar por escrito con la Dirección de Regulación de la Salud del Ministerio de Salud.

## **7. CAMBIOS POSTREGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS:**

Toda modificación en la información que se haga posterior al registro sanitario, debe ajustarse a lo establecido en la Clasificación y Requisitos a presentar para trámites de cambios post-registro según Anexo A del presente reglamento.

En el caso de que científicamente no proceda la presentación de algún requisito, el solicitante deberá presentar la justificación para su valoración por parte de la Autoridad Sanitaria".

*(Así reformado el numeral anterior por el artículo 1º del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2017)*

## **8. RENOVACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO**

8.1. Para la renovación del registro sanitario de los medicamentos biológicos descritos en el presente reglamento, se debe presentar los requisitos establecidos en el artículo 9 del Decreto Ejecutivo N° 38414-COMEX-MEIC-S del 28 de febrero del 2014 Publicación de la Resolución N° 333-2013 (COMIECO-LXVI) de fecha 12 de diciembre de 2013 y sus Anexos: "Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos, Medicamentos Para Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario" (Anexo 1) y el "Procedimiento para el Reconocimiento Mutuo de Registros Sanitarios de Medicamentos para Uso Humano" (Anexo 2)", publicado en el Alcance N° 20 a La Gaceta N° 103 del 30 de mayo del 2014, además y en caso de que no se hayan presentado en trámites de registros previos, los requisitos establecidos en la presente disposición normativa.

*(Así reformado el numeral anterior por el artículo 1º del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2017)*

8.2. Para medicamentos biosimilares que en trámites anteriores no lo hayan presentado, deberán presentar el Ejercicio de biosimilitud que contemple lo establecido en el presente reglamento.

### **(\*)9. LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS.**

9.1 Entiéndase por liberación de lote, el proceso de evaluación del Ministerio de un lote individual de un producto biológico, antes de aprobar su liberación para su uso y comercialización, es decir el control independiente de un lote para verificar que es seguro y de calidad.

9.2 La liberación de lotes por parte del Ministerio es aplicable a todos los productos biológicos, ya sean de producción nacional o de importación. Tal liberación no aplica a los medicamentos biotecnológicos, que por su naturaleza no se les aplica la liberación lote a lote, tampoco se exigirá para medicamentos distintos a vacunas y hemoderivados, que contengan dentro de sus excipientes algún hemoderivado. La liberación de lotes será de carácter obligatorio para todos los lotes de vacunas y derivados sanguíneos de origen humano procesados industrialmente (medicamentos hemoderivados).

9.3 Disposiciones para la liberación de lotes:

9.3.1 La liberación de lotes se basará en la revisión de los documentos solicitados en el numeral 9.4 del presente reglamento.

9.3.2 No obstante lo anterior, la liberación de lotes podrá incluir adicionalmente la realización del análisis de control de calidad del producto terminado, para lo cual el Ministerio de Salud verificará el cumplimiento de la cadena de frío (para los productos que la requieran), condiciones de almacenamiento, solicitará las muestras del lote correspondiente y enviará las muestras al Laboratorio autorizado para realizar dicho análisis. Tal liberación será requerida para cada lote importado, a menos que por demostración de consistencia en la fabricación y de cumplimiento continuo de los requisitos, el Ministerio podrá requerirlo con una frecuencia menor.

9.3.3 En el caso de las vacunas adquiridas a través del Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la liberación de lote será en todos los casos mediante evaluación documental y en caso que se considere necesario y previa notificación, el Ministerio podrá solicitar un análisis de control de calidad de la vacuna.

9.3.4 El costo del trámite de la liberación y el costo del análisis de control de calidad del producto para la obtención de la certificación de liberación de lotes, será cancelado según tarifa establecida vía Decreto Ejecutivo.

9.4 Para la solicitud de liberación de lotes deberá presentarse:

9.4.1 Formulario de solicitud de liberación de lote, establecido por el Ministerio de Salud, en el Anexo B del presente reglamento y disponible en su página web <http://www.ministeriodesalud.go.cr> o en la plataforma electrónica para trámites relacionados con el registro sanitario.

9.4.2 Certificado de Liberación de Lote emitido por la Autoridad Reguladora del país productor, en el caso de medicamentos biológicos importados. Cuando la Autoridad Reguladora del país productor no tenga establecido dentro de su normativa el procedimiento de liberación de lote, se debe entregar el certificado de liberación de lote o el certificado de calidad del lote emitido por un laboratorio de control de calidad acreditado ante el Ente Costarricense de Acreditación(ECA) u otros organismos acreditadores reconocidos previamente por el ECA a través de los acuerdos de reconocimiento multilateral, o bien se podrá aceptar los resultados de análisis emitidos por laboratorios de control de calidad ubicados en países de autoridades reguladoras estrictas, en el caso de vacunas se podrá aceptar los resultados emitidos por laboratorios de control de calidad, cuyos resultados hayan sido aprobados por las autoridades reguladoras de referencia regional o autoridades reguladoras estrictas. Para este efecto, se deberá presentar documento emitido por parte de la autoridad correspondiente del país donde se ubica

el laboratorio de control, que indique que el mismo está autorizado o acreditado para llevar a cabo los análisis correspondientes para el producto sujeto de control.

#### 9.4.3 Protocolo resumido de fabricación y control.

9.4.4 Certificado de los resultados de los análisis de control de calidad para la liberación del lote emitido por parte del fabricante y en caso de derivados sanguíneos de origen humano o de medicamentos que los contengan, se debe incluir en el certificado que el producto está libre de virus VIH, citomegalovirus, parvovirus B19 y virus de la hepatitis B y C.

9.4.5 Copia de los registros de las condiciones de almacenamiento durante el transporte del producto. Dichos registros deben permitir establecer la garantía del cumplimiento en todo momento de las condiciones de almacenamiento establecidas en el etiquetado del medicamento, desde el laboratorio fabricante hasta la droguería en Costa Rica, esta documentación debe estar firmada por el regente de la droguería. En el caso de excursiones en las condiciones de almacenamiento establecidas, se deberá presentar la debida justificación, que garantice que el producto cumple con la calidad requerida y es apto para su uso.

9.5 El trámite de liberación de los lotes para medicamentos biológicos por parte del Ministerio de Salud, se realizará cuando el producto se encuentre en la droguería importadora o en el laboratorio fabricante nacional, el plazo para la resolución del trámite será de cinco días hábiles contado a partir de la presentación de la solicitud y la documentación ante el Ministerio de Salud, esto en caso de liberación con evaluación documental; en el caso de que la solicitud implique además la realización de análisis de control de calidad del lote, dicha solicitud se resolverá en el plazo máximo de 30 días hábiles. Para los productos biológicos adquiridos por el fondo rotatorio de la OPS el plazo de resolución del trámite será de 2 días hábiles. Para productos biológicos importados, la solicitud de liberación de lote podrá efectuarse antes de su llegada al país, cumpliendo con el procedimiento establecido, según el numeral 9.3.6 del presente reglamento y notificando la fecha de llegada.

9.6 En situaciones especiales tales como en caso de desastre, epidemia u otra situación de emergencia o urgencia en el territorio nacional, el solicitante podrá presentar la justificación para su valoración por parte de la Dirección de Productos de Consumo Humano del Ministerio de Salud, con el fin de determinar si se exonera un medicamento del trámite de liberación de lote de productos biológicos. Dicha solicitud será resuelta en un plazo de cinco días hábiles.

*(Así reformado el numeral 9) anterior por el artículo 1° del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2017)*

## **10 CONTROL DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.**

(\*)10.1 Lo consignado en las declaraciones de registro y el cumplimiento de los requisitos exigidos, lo realizará la Dirección de Productos de Consumo Humano del Ministerio de Salud, mediante inspección y toma de muestras en el mercado, en el laboratorio farmacéutico o en aduana, de acuerdo con lo establecido en la Ley N° 5395 de 30 de octubre de 1973 "Ley General de Salud", la Ley N° 7472 del 20 de diciembre de 1994 "Ley de Promoción de la Competencia y Defensa Efectiva del Consumidor" y en el Decreto Ejecutivo N° 39735-S del 17 de marzo del 2016 RTCR 472: 2014 Productos Farmacéuticos. Control - de Medicamentos, publicado en el Alcance N° 107 a La Gaceta N° 124 del 28 de junio del 2016.

El primer control de calidad que se realice a los medicamentos biológicos se efectuará al primer lote de comercialización, sin desmerecer los controles de calidad durante la comercialización del producto, que ordene la Dirección de Productos de Consumo Humano del Ministerio de Salud, los cuales se realizarán previa notificación al titular o al representante legal del medicamento, con el fin de coordinar con éste la fecha en la que tendrá disponible las muestras y estándares necesarios para realizar el control correspondiente.

El titular, fabricante o representante legal en el país, podrá solicitar reducción caso a caso de la cantidad de muestras requeridas, basado en la clasificación del producto, su naturaleza y el tipo de pruebas a realizar.



*(Así reformado el numeral 10.1) anterior por el artículo 1° del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2017)*

10.2. Para efectos de control el fabricante del medicamento biológico o el titular del mismo deberá presentar ante el Ministerio de Salud las actualizaciones de los reportes generados a razón de los Planes de Manejo de Riesgo y de Farmacovigilancia, los cuales formarán parte del expediente del producto ante el Ministerio de Salud.

10.3. En el caso de demostrarse el incumplimiento o la falsedad de lo declarado en el registro ante el Ministerio de Salud, la autoridad sanitaria detendrá, decomisará o retirará de circulación el producto respectivo o se cancelará su registro según corresponda previa notificación al representante legal, quien deberá asumir los costos de la medida sanitaria aplicada. Lo anterior sin perjuicio de otras sanciones que establezca la Ley de Promoción de la Competencia y Defensa Efectiva del Consumidor.

10.4 El Ministerio podrá contratar la realización de los análisis de calidad de medicamentos biológicos, a laboratorios tanto nacionales como extranjeros acreditados ante el ECA u otros organismos acreditadores reconocidos previamente por el ECA, a través de los acuerdos de reconocimiento multilateral; o bien podrá aceptar los resultados de análisis emitidos por laboratorios de control de calidad ubicados en países de autoridades reguladoras estrictas, en el caso de vacunas se podrá aceptar los resultados emitidos por laboratorios de control de calidad, cuyos resultados hayan sido aprobados por las autoridades reguladoras de referencia regional o autoridades reguladoras estrictas. Para este efecto, se deberá presentar documento emitido por parte de la autoridad correspondiente del país donde se ubica el laboratorio de control, que indique que el mismo está autorizado o acreditado para llevar a cabo los análisis correspondientes para el producto sujeto de control.

*(Así adicionado el numeral anterior por el artículo 3° del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2017)*

El Ministerio de Salud procederá a la aplicación de estas medidas especiales con fundamento en lo establecido en el artículo 386 de la Ley General de Salud, sin menoscabo de la responsabilidad civil o penal que hayan incurrido las personas físicas o jurídicas responsables del tal incumplimiento y sin perjuicio de cualquier otra sanción que proceda de conformidad con la legislación vigente.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

11.1. España. Real Decreto 1345/2007 por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Boletín Oficial del Estado N° 267, noviembre 2007. p. 45652-45698.

11.2. CPMP/BWP/CPMP/5136/03. EMEA CPMP Biotechnology Working Party. Guideline on the investigation of manufacturing processes for plasma-derived medicinal products with regard to VCJD risk. London 21 October 2004.

11.3. World Health Organization, Expert Committee on Biological Standardization, Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). [en línea] Versión inglés disponible en:

<[http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)>. Versión español/portugués disponible en:

<[http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&task=view&id=5342&Itemid=513&lang=en](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=5342&Itemid=513&lang=en)>. Fecha de consulta: 4 de julio 2011.

11.4. CPMP/437/04 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Similar Biological Medicinal Products. London. October 2005.

11.5. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as active substance: Non clinical

and clinical issues. London. February 2006.

11.6. EMEA/CHMP/BWP/49348/2005. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as active substance: Quality issues. London. February 2006.

11.7. Farrugia, A. Guía para la Evaluación de Concentrados de Factores de Coagulación para el Tratamiento de la Hemofilia. Federación Mundial de Hemofilia. [en línea]. Disponible en:

<[http://www.wfh.org/3/docs/Publications/Safety\\_and\\_Supply/Regulatory-Guide-2008\\_SP.pdf](http://www.wfh.org/3/docs/Publications/Safety_and_Supply/Regulatory-Guide-2008_SP.pdf)>. Fecha de consulta: 4 de julio 2011.

11.8. World Health Organization. Technical Report Series 822. 1992 Annex 2: Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products. [en línea]. Disponible en:

<[http://www.who.int/bloodproducts/publications/WHO\\_TRS\\_822\\_A2.pdf](http://www.who.int/bloodproducts/publications/WHO_TRS_822_A2.pdf)>. Fecha de consulta: 4 de julio 2011.

11.9. Roitt, I. and Delves, P. Roitt's essential immunology. 10th edition. Blackwell science 2001. p.111-115.

11.10. World Health Organization. 2010. WHO Guidelines for the Production, Control and Regulation of Snake Antivenom Immunoglobulins. [en línea]. Disponible en: <[http://www.who.int/bloodproducts/snake\\_antivenoms/snakeantivenomguide/en/](http://www.who.int/bloodproducts/snake_antivenoms/snakeantivenomguide/en/)>. Fecha de consulta: 4 de julio 2011.

11.11. Organización Panamericana de la Salud. Grupo de Trabajo de Vacunas. Requisitos armonizados para el registro de vacunas en la Región de las Américas. [en línea]. Disponible en:

<[http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=4763&Itemid=>](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=4763&Itemid=>)>. Fecha de consulta: 4 de julio 2011.

11.12. World Health Organization. Technical Report Series 924. 2004. Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products. [en línea]. Disponible en:

<[http://www.who.int/bloodproducts/publications/WHO\\_TRS\\_924\\_A4.pdf](http://www.who.int/bloodproducts/publications/WHO_TRS_924_A4.pdf)>. Fecha de consulta: 4 de julio 2011.

## 12. CORRESPONDENCIA

Este reglamento no tiene concordancia con ninguna otra norma o reglamentación nacional o internacional.

**(\*)ANEXO A**

**(Normativo)**

**CLASIFICACIÓN Y REQUISITOS A PRESENTAR PARA TRÁMITES DE**

**CAMBIOS POST-REGISTRO.**

TIPO DE CAMBIO POST-REGISTRO	REQUISITOS
<b>PRODUCTO TERMINADO: Modificaciones que requieren aprobación previa</b>	
A1	Cambio o modificación en el nombre del producto
<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p> <p>2. Documento emitido por el titular o su Representante legal que declare el cambio de nombre.</p> <p>3. Nuevas etiquetas originales de envase/empaque primario, secundario (e inserto si aplica) o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.</p> <p>4. Comprobante de pago.</p>	
A2	Ampliación en la presentación comercial (Variación en la cantidad de unidades del empaque, el peso o el volumen de llenado)
<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p> <p>2. Etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.</p>	

		<p>3. Documento emitido por el titular o su Representante legal que declare el cambio.</p> <p>4. Comprobante de pago</p>
A3	<p>Cambio de modalidad de venta.</p>	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p> <p>2. 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. Información que justifique técnicamente el cambio emitida por el titular o su representante legal.</p> <p>4. Comprobante de pago.</p>
A4	<p>Cambio de razón social del fabricante, empacador y/o titular</p>	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p> <p>2. Documento legal que acredite el cambio debidamente legalizado o apostillado.</p>

		<p>3. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario (e inserto si aplica) o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.</p> <p>4. Comprobante de pago</p>
A5	<p>Cambio en el</p> <p>Profesional Responsable o Representante Legal</p>	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada</p> <p>2. Poder legalizado o apostillado que acredite el cambio</p> <p>3. Comprobante de pago</p>
A6	<p>En caso de fabricación</p> <p>por terceros:</p> <p>*Cambio de fabricante.</p> <p>*Cambio de fabricante y de país de origen.</p>	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p> <p>2. Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación.</p> <p>3. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario (e inserto si aplica) o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.</p> <p>4. Certificado de Producto Farmacéutico donde se incluya al nuevo fabricante</p>

5. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo fabricante (Necesario si no presenta el punto 4)

6. Certificado de Libre Venta (Necesario si no presenta el punto 4)

7. Contrato de fabricación con el nuevo fabricante, en caso de fabricación por terceros

8. Descripción del proceso de fabricación y/o diagrama de flujo del proceso actualizado para el nuevo fabricante, y su respectiva validación.

9. Metodología analítica del producto terminado.

10. Validación de la metodología analítica según lo establecido en el RTCA de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos vigente.

11. Informe del estudio de estabilidad de acuerdo al RTCA Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano vigente.

12. Resultados de la evaluación comparativa de 3 lotes del producto final elaborado por el nuevo laboratorio fabricante con respecto al aprobado.

		13. Comprobante de pago.
A7	Cambio en el sitio de fabricación dentro de un mismo país	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada</p> <p>2. Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación.</p> <p>3. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente</p> <p>4. Declaración Jurada del titular del producto o el Representante Legal en la que haga constar que las condiciones de fabricación con que fue presentado el estudio de estabilidad no ha sufrido cambios.</p> <p>5. Estudio de estabilidad de acuerdo al RTCA de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano Vigente para el nuevo sitio de fabricación (en caso que no presente el punto 4).</p> <p>6. Resultados de la evaluación comparativa de 3 lotes del producto final elaborado por el nuevo sitio del laboratorio fabricante con respecto al aprobado.</p> <p>7. Comprobante de pago.</p>

A8	Cambio de País de Origen	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p> <p>2. Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación.</p> <p>3. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario (e inserto si aplica) o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.</p> <p>4. Certificado de Producto Farmacéutico</p>
		<p>5. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (Necesario si no presenta el punto 4)</p> <p>6. Certificado de Libre Venta (Necesario si no presenta el punto 4)</p> <p>7. Descripción del proceso de fabricación y/o diagrama de flujo del proceso actualizado para el nuevo origen, y su respectiva validación.</p> <p>8. Metodología analítica del producto terminado.</p>



		<p>9. Validación de la metodología analítica según lo establecido en el RTCA de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos vigente.</p> <p>10. Informe del estudio de estabilidad de acuerdo al RTCA Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano vigente.</p> <p>11. Resultados de la evaluación comparativa de 3 lotes del producto final elaborado en el nuevo origen con respecto al aprobado.</p> <p>12. Comprobante de pago.</p>
A9	<p>Cambio de  Empacador Primario</p>	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p> <p>2. Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación.</p> <p>3. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo empacador.</p> <p>4. Contrato con el nuevo empacador, en caso de fabricación por terceros.</p> <p>5. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos cuando aplique, según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.</p>

		<p>6. Descripción del proceso de fabricación y/o diagrama de flujo del proceso actualizado para el nuevo empacador primario y su respectiva validación, cuando aplique.</p> <p>7. Documento emitido por el titular del producto o su representante legal indicando lo establecido para cambio de empacador primario en el RTCA de estabilidad de medicamentos para uso humano vigente.</p> <p>8. Comprobante de pago.</p>
A10	Cambio de  Empacador	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p>
	Secundario	<p>2. Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación.</p> <p>3. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo empacador.</p> <p>4. Contrato con el nuevo empacador, en caso de fabricación por terceros.</p> <p>5. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos cuando aplique, según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.</p>

		6. Comprobante de pago.
A11	Cambio de fabricante  del solvente	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p> <p>2. Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación.</p> <p>3. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo fabricante del solvente.</p> <p>4. Contrato de fabricación con el nuevo titular en caso de fabricación por terceros.</p> <p>5. Estudio de estabilidad de acuerdo al RTCA Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano vigente.</p> <p>6. Si aplica, nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario (e inserto si aplica) o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.</p> <p>7. Comprobante de pago.</p>
A12	Cambio de titular	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p>

		<p>2. Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.</p> <p>3. Contrato de fabricación con el nuevo titular en caso de fabricación por terceros.</p> <p>4. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario (e inserto si aplica) o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.</p> <p>5. Comprobante de pago.</p>
A13	Cambios en la monografía e inserto	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p> <p>2. Monografía actualizada con los cambios identificados.</p> <p>3. Inserto actualizado con los cambios identificados.</p> <p>4. Lista de referencias bibliográficas o en su defecto, estudios según lo establecido en los requisitos de registro que respalden el cambio.</p>

		<p>5. Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.</p> <p>6. Comprobante de pago.</p>
A14	<p>Ampliación de</p> <p>Indicaciones Terapéuticas</p>	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada</p> <p>2. Monografía actualizada con los cambios identificados.</p> <p>3. Inserto actualizado con los cambios identificados.</p> <p>4. Estudios clínicos que respalden la nueva indicación</p> <p>5. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio.</p> <p>6. Comprobante de pago.</p>
A15	<p>Cambio de</p> <p>información en el etiquetado primario y secundario</p>	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada</p> <p>2. Documentación técnica que justifique el cambio emitida por el titular o su representante legal.</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. Comprobante de pago.</p>
A16	Cambio de excipientes	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p> <p>2. Formula cuali-cuantitativa por unidad de dosis actualizada.</p> <p>3. Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio</p> <p>4. Justificación técnica del cambio (incluyendo las implicaciones en la calidad, seguridad y eficacia del producto)</p> <p>5. Evaluación del impacto y equivalencia del excipiente incorporado con respecto al sustituido en la elaboración del producto final, si aplica.</p>
		<p>6. Detalles del nuevo excipiente incluyendo la declaración del origen del excipiente, si aplica.</p>

7. Si es un excipiente de origen sanguíneo y/o biotecnológico debe incluir la descripción de la evaluación de la seguridad frente a infecciones por agentes adventicios.

8. Descripción del método de fabricación y/o diagrama de flujo actualizado y su validación, si aplica.

9. Especificaciones del producto terminado, cuando aplique.

10. Metodología analítica actualizada, cuando aplique.

11. Validación de la metodología analítica actualizada cuando aplique, según lo establecido en el RTCA de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos vigente.

12. Si el cambio en las cantidades de los excipientes es mayor al 10%, si se agregan o se suprimen excipientes se debe aplicar lo que indica el RTCA de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano vigente.

13. Comprobante de pago.

A17	<p>Actualización de cepa</p> <p>de Vacuna de influenza estacional</p>	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p>
-----	---	---

		<p>2. Declaratoria de la OMS sobre la composición de las cepas vacunales para la influenza estacional para la próxima temporada.</p> <p>3. Certificado de Producto Farmacéutico de una autoridad de alta vigilancia sanitaria donde se apruebe la composición de las cepas de la próxima temporada.</p> <p>4. Carta de compromiso de presentación del CPP tan pronto se encuentre disponible (en caso que no presente 3).</p> <p>5. Fórmula cualicuantitativa firmada en original por el laboratorio fabricante y debidamente legalizada.</p> <p>6. Monografía con los cambios marcados.</p> <p>7. Artes (empaquete primario, secundario e inserto) incluyendo el cambio de cepa, según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.</p> <p>8. Comprobante de pago.</p>
A18	<p>Cambio de proceso de fabricación y/o controles durante el proceso</p>	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p>



		<p>2. Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación.</p>
		<p>3. Descripción del proceso de fabricación y/o controles del proceso actualizados.</p> <p>4. Justificación del cambio incluyendo las implicaciones en la calidad, seguridad y eficacia del producto con respecto al aprobado.</p> <p>5. Validación del proceso de fabricación actualizado</p> <p>6. Resultados de la evaluación comparativa 3 lotes del producto final elaborado con el nuevo proceso de fabricación con respecto al aprobado.</p> <p>7. Comprobante de pago.</p>
A19	<p>Cambio o Actualización en las especificaciones del producto terminado</p>	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada</p> <p>2. Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.</p> <p>3. Justificación que respalde el cambio solicitado, acompañado de la información</p>

científica necesaria en la que se apoya el cambio solicitado.

4. Nuevas especificaciones de calidad del producto según lo establecido en el RTCA de Verificación de la Calidad de Medicamentos, acompañada de una tabla comparativa de las especificaciones actuales y las propuestas.

5. Nuevos métodos actualizados o copia de los métodos oficiales, si aplica

6. Validación según lo establecido en el RTCA de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos vigente, si aplica.

7. Comprobante de pago.

A20

Cambio  
o

Actualización de  
la Metodología  
Analítica

1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y

firmada.

2. Descripción completa de los métodos de análisis (cuando éstos no estén descritos en alguna farmacopea oficial) tomando en cuenta lo dispuesto en el RTCA Verificación de la Calidad vigente. Si se hace referencia a métodos descritos en farmacopeas, las copias del método oficial.

3. Documentación de validación según lo establecido en el RTCA de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos vigente.

		<p>4. Análisis de 2 lotes con la aplicación del cambio propuesto.</p> <p>5. Documento emitido por el titular o su representante legal</p>
		<p>que declare el cambio y justificación.</p> <p>6. Comprobante de pago.</p>
A21	<p>Cambio en el tipo de material del empaque primario o del sistema envase-cierre.</p>	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p> <p>2. Documento emitido por el titular o su representante legal que declare la información completa del cambio y justificación.</p> <p>3. Descripción del sistema de envase-cierre actualizada.</p> <p>4. Informe del estudio de estabilidad de acuerdo al RTCA de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano vigente.</p> <p>5. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario o sus proyectos, cuando aplique, según RTCA Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.</p>

		6. Comprobante de pago.
A22	Adición de un nuevo empaque primario	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p> <p>2. Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación.</p> <p>3. Descripción del proceso de fabricación y/o controles del proceso actualizados, si aplica.</p> <p>4. Descripción del sistema de envase-cierre actualizada.</p> <p>5. Informe del estudio de estabilidad de acuerdo al RTCA de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano vigente.</p> <p>6. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario (e inserto si aplica) o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.</p> <p>7. Comprobante de pago.</p>
A23	Cambio en el periodo de vida útil	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p>

		<p>2. Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación.</p> <p>3. Estudio de estabilidad actualizado acorde al RTCA Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso humano vigente, en caso de ampliación en el periodo de vida útil.</p> <p>4. Comprobante de pago.</p>
A24	<p>Cambio en las condiciones de almacenamiento</p>	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p> <p>2. Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación.</p> <p>3. Informe del estudio de estabilidad con las nuevas condiciones de almacenamiento y acorde al RTCA Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso humano vigente.</p> <p>4. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario (e inserto si aplica) o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.</p> <p>5. Comprobante de pago.</p>

**PRODUCTO TERMINADO: Modificaciones que no requieren aprobación previa para su implementación pero que deben ser notificadas al Ministerio previos a la renovación**

B1	<p>Cambio del material y dimensiones del empaque secundario</p>	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p> <p>2. Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.</p> <p>3. Etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente</p>
B2	<p>Cambio del diseño del etiquetado del empaque primario y secundario.</p>	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p> <p>2. Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.</p> <p>3. Etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente</p>
B3	<p>Descontinuación de presentaciones registradas.</p>	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p>

		<p>2. Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.</p>
B4	<p>Actualización de la información de seguridad del producto.</p>	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p> <p>2. Documento actualizado emitido por el titular o su representante legal que avale el cambio (Informe Periódico de Seguridad, Informe periódico de evaluación riesgo-beneficio y/o plan de manejo de riesgo).</p>
B5	<p>Cambio o ampliación de distribuidor.</p>	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p> <p>2. Documento legal que avale el cambio o la ampliación del distribuidor emitido por el titular o su representante legal.</p>
<p><b>PRINCIPIO ACTIVO: Modificaciones que requieren aprobación previa</b></p>		
C1	<p>Cambio de razón social del fabricante</p>	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p> <p>2. Documento legal que acredite el cambio debidamente legalizado o apostillado.</p> <p>3. Comprobante de pago.</p>

C2	Cambio o adición de fabricante	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</li><li>2. Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación.</li><li>3. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo fabricante.</li><li>4. Contrato de fabricación con el nuevo fabricante, en caso de fabricación por terceros.</li><li>5. Descripción del proceso de fabricación y/o controles del proceso actualizados, si aplica.</li><li>6. Informe del estudio de estabilidad del principio activo.</li><li>7. Resultados de la evaluación comparativa de 3 lotes del producto final elaborado con el nuevo fabricante con respecto al aprobado.</li><li>8. Comprobante de pago.</li></ol>
C3	Cambio de las fuentes	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y</li></ol>



	de los materiales de partida (Hemoderivados)	<p>firmada.</p> <p>2. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de la(s) nueva(s) fuente(s) de los materiales de partida.</p> <p>3. Archivo Principal del Plasma (Plasma Master File) o incluir los requisitos señalados en el artículo 5.8.a. ii.3.</p> <p>4. Comprobante de pago.</p>
C4	Cambio del Banco Maestro y/o Trabajo de la cepa y/o sustratos biológicos	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p> <p>2. Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación.</p>
		<p>3. Certificado analítico del banco maestro y/o trabajo.</p> <p>4. Resultados comparativos entre el lote anterior y el nuevo lote de banco maestro y/o trabajo.</p> <p>5. Comprobante de pago.</p>
C5	Cambio o actualización de los	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p>

	<p>métodos de</p> <p>caracterización del principio activo</p>	<p>2. Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación.</p> <p>3. Descripción completa de los métodos utilizados para la caracterización del principio activo.</p> <p>4. Comprobante de pago.</p>
C6	<p>Cambio del proceso</p> <p>de fabricación y/o controles del proceso</p>	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p> <p>2. Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación.</p> <p>3. Descripción del proceso de fabricación y/o controles del proceso actualizados.</p> <p>4. Validación del proceso de fabricación actualizado</p> <p>5. Métodos para el control de los procesos actualizados con su respectiva validación, si aplica.</p>

		<p>6. Evaluación comparativa de los resultados analíticos de 3 lotes del producto final elaborado con el nuevo proceso con respecto al aprobado.</p> <p>7. Comprobante de pago.</p>
C7	<p>Cambio o actualización de las especificaciones</p>	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p> <p>2. Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación.</p> <p>3. Nuevas especificaciones de calidad, acompañada de una tabla comparativa de las especificaciones actuales y propuestas.</p> <p>4. Nuevos métodos actualizados o copia de los métodos oficiales con su respectiva validación, si aplica.</p> <p>5. Comprobante de pago.</p>
C8	<p>Cambio o actualización de los métodos de análisis</p>	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p> <p>2. Descripción completa de los métodos de análisis actualizados</p>
		actualizados

		<p>3. Validación de los métodos analíticos actualizados.</p> <p>4. Justificación que respalde el cambio solicitado</p> <p>5. Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio.</p> <p>6. Comprobante de pago.</p>
C9	<p>Cambio del material de empaque primario o sistema de envase- cierre</p>	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y firmada.</p> <p>2. Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación.</p> <p>3. Descripción del sistema de envase-cierre actualizado.</p> <p>4. Estudio de estabilidad.</p> <p>5. Comprobante de pago.</p>
C10	<p>Cambio en el período</p>	<p>1. Solicitud de cambio post-registro sanitario completa y</p>

	<p>de vida útil y condiciones de almacenamiento</p>	<p>firmada.</p> <p>2. Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio y justificación.</p> <p>3. Estudio de estabilidad actualizado.</p> <p>4. Comprobante de pago".</p>
--	---	--

(\*) (Así adicionado el anexo A) anterior por el artículo 3° del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2017)

(\*)**ANEXO B**

**(Normativo)**

### **SOLICITUD DE LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

border:solid black 1.0pt; border-top:none;mso-border-top-alt:solid black .5pt;mso-border-alt:solid black .5pt; padding:0cm 0cm 0cm 0cm; height:41.75pt'>

2.1. Nombre de la empresa:

mso-height-rule:exactly'> border:solid black 1.0pt; border-top:none;mso-border-top-alt:solid black .5pt;mso-border-alt:solid black .5pt; padding:0cm 0cm 0cm 0cm; height:78.1pt'>

**SOLICITUD DE LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

<b>1. DATOS DEL PRODUCTO</b>		
1.1. Nombre del producto:		
1.2 Nombre del principio activo:		
<input type="checkbox"/>		
1.3. Procedencia	1.4. Tipo de producto biológico	
Nacional Importado	Vacuna Hemoderivado	Otro
1.5. Número de registro sanitario	1.6. Número de lote a liberar	1.7. Periodo de vida útil aprobado
1.8. Fecha de fabricación	1.9. Fecha de inicio de periodo de vigencia	1.10. Fecha de expiración de
1.11. Número de dosis o envases a liberar.	1.12. Presentación	
1.13. Fabricante / País.	1.14. Dirección del fabricante	
<b>2. DATOS DEL DISTRIBUIDOR</b>		

2.2. Dirección:		
2.3. Número de teléfono:	2.4. Medio para notificaciones:	2.5. Correo electrónico:

2.4 Representante Legal:		
2.5. Nombre del regente farmacéutico:	2.7. Número de colegiado:	
<b>3. ANEXOS</b>		
	<b>Si</b>	<b>No</b>
3.1 Protocolo Resumen de Producción y Control.		
3.2 Certificado analítico del lote de producto terminado.		
3.3 Certificado de liberación del lote emitido por la Autoridad Nacional		
Reguladora de país de origen.		
3.4 Copia de los registros de las condiciones de almacenamiento del producto.		
<b>3.5 Observaciones</b>		

#### 4. PARA USO DEL MINISTERIO DE SALUD

Fecha de recepción			Recibido por:	Firma y sello
<b>Día</b>	<b>Mes</b>	Año		
5.2 Observaciones:				

(\* ) (Así adicionado el anexo B) anterior por el artículo 3º del decreto ejecutivo N° 40787 del 13 de noviembre de 2017)

[Ficha articulo](#)

Artículo 2º-Será el Ministerio de Salud a quien le corresponderá la autorización de la publicidad o promoción al público de los medicamentos biológicos y estará sujeta a la fiscalización previa de conformidad con la normativa específica vigente.

[Ficha articulo](#)

Artículo 3º-Vigencia. Rige seis meses después de su publicación en el Diario Oficial *La Gaceta*.

Dado en la Presidencia de la República.-San José, a los quince días del mes de noviembre del dos mil once.

[Ficha articulo](#)

Fecha de generación: 20/01/2020 03:48:14 p.m.

[Ir al principio del documento](#)