



**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL
DIRECCIÓN DE REGULACIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL DE LA SALUD,
A TRAVÉS DE
EL DEPARTAMENTO DE REGULACIÓN Y CONTROL DE
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y AFINES**

CONSIDERANDO:

Que la Constitución Política de la República de Guatemala, establece que el Estado controlará la calidad de los productos farmacéuticos, químicos y de todos aquellos que puedan afectar la salud y bienestar de los habitantes.

CONSIDERANDO:

Que el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, de conformidad con lo establecido en el artículo 9, literal a) del Código de Salud, tiene a su cargo la rectoría del Sector Salud para la conducción, regulación, vigilancia, coordinación y evaluación de las acciones e instituciones de salud a nivel nacional.

CONSIDERANDO:

Que es función del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, la emisión de la Norma Técnica que establece los requisitos para el trámite del Registro Sanitario de Referencia. De Acuerdo a la nota establecida en el RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Requisitos de Registro Sanitario. campo de aplicación, numeral 1. Los medicamentos biológicos y biotecnológicos serán registrados de conformidad con la legislación nacional de cada Estado Parte.

POR TANTO:

Con base en lo considerado y en el ejercicio que le confieren los Artículos 96 de la Constitución Política de la República de Guatemala, 9 literal a); 162 y 163 literal a), 164 literal a), 167 y 169 literal b) del Código de Salud, Decreto 90-97 del Congreso de la República, 26 inciso d) y 29 del Reglamento Orgánico Interno del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Acuerdo Gubernativo 115-99 y Artículos 8, 10, 11,12, 13, 30 y 32 del Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines, Acuerdo Gubernativo Número 712-99 de la Presidencia de la República. Acuerda emitir la:

**Norma Técnica 67-2020
Versión 4**

Registro Sanitario de Referencia para Productos Biológicos y Biotecnológicos

Artículo 1. Objeto. Contar con una normativa que establezca las condiciones y requisitos bajo los cuales se otorgará el registro sanitario de los productos biológicos, biotecnológicos y biosimilares, utilizados como medicamentos para uso humano.

Artículo 2. Ámbito de Aplicación. La presente normativa aplica para los productos biológicos, biotecnológicos y biosimilares que se fabrican en el territorio guatemalteco y para los que se importan por personas naturales o jurídicas.

Artículo 3. Referencias. Esta Norma Técnica de conformidad con el RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario, vigente; RTCA 11.01.02:03 Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos



Farmacéuticos para uso humano, vigente. RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso humano, vigente y RTCA 11.03.39:06 Validación de Métodos Analíticos Medicamentos, vigente.

Artículo 4. Definiciones. Para la aplicación e interpretación de la presente Norma Técnica se presentan las siguientes definiciones:

4.1 Actividad biológica: Es la habilidad o capacidad específica de un producto para desarrollar un efecto biológico definido. La potencia es una medida cuantitativa de la actividad biológica.

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

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

4.4 Autoridad Reguladora Estricta: Autoridades reguladoras estrictas definidas por la OMS: Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA), Oficina de Seguridad Farmacéutica y de Alimentos de Japón (Pharmaceutical and Food Safety Bureau, PFSB), Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de América (Food and Drugs Administration, FDA), Suiza (Swiss Medic), (Health Canada), Canadá, Therapeutic Goods Administration (TGA) Australia, y las respectivas autoridades reguladoras de Islandia, Noruega y Liechtenstein. Así como otras que alcancen esta calificación en el futuro (Ver Anexo A).

4.5 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.

4.6 Adyuvante: Componente inerte de un medicamento biológico que estimula el efecto de los restantes componentes.

4.7 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.

4.8 Agente Conservante: agente químico incluido en los medicamentos para prevenir el deterioro por oxidación o para matar o inhibir el crecimiento de microorganismos introducidos accidentalmente durante el proceso de manufactura o su uso.

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

4.10 Anticuerpo: Proteína perteneciente a la fracción de las gammaglobulinas: inmunoglobulina (Ig) formada o secretada por los linfocitos B y las células plasmáticas en respuesta a un estímulo antigénico, que según la teoría de selección clonal es muy específica contra éstos.

4.11 Antígeno: Denominación para cualquier sustancia (xenógena, alógena, isógena o autóloga) con grupos químicamente característicos que el organismo considera extraña y que posee la capacidad de desencadenar una respuesta inmunitaria. Es también la denominación de sustancias con capacidad de desencadenar una reacción inmunitaria (reacción antigénica – anticuerpo) pero sin capacidad inmunógena.

4.12 Antígeno HBs: Antígeno del virus de la hepatitis B.

4.13 Antitoxina: Preparación de inmunoglobulinas o fragmentos de inmunoglobulinas fraccionada del plasma de personas o animales inmunizados con toxinas.



- 4.14 Anti veneno:** Preparación de inmunoglobulinas o fragmentos de inmunoglobulinas fraccionada del plasma de animales inmunizados con venenos de serpientes y otros animales ponzoñosos.
- 4.15 Acilación:** Reacción por medio de la cual un grupo acilo se adiciona a una molécula.
- 4.16 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.
- 4.17 Banco de células madre:** Un cultivo de células que se caracteriza por ser muy prolíficas y por tener una gran capacidad de renovación y regeneración. Son precursoras del resto de células de cuerpo humano, independientemente de cuál sea su función específica.
- 4.18 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.
- 4.19 Biosimilar:** Es aquel medicamento biológico/biotecnológico que ha demostrado mediante el ejercicio de biosimilitud que es similar o comparable en términos de calidad, seguridad, eficacia e inmunogenicidad al medicamento de referencia.
- 4.20 Biotecnología:** Es toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación de productos o procesos en usos específicos.
- 4.21 Caracterización:** Determinación de las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, las propiedades inmunoquímicas, la pureza e impurezas de los productos biológicos, biotecnológicos y biosimilares con la utilización de técnicas analíticas apropiadas.
- 4.22 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.
- 4.23 Cepa vacunal:** Cepa utilizada para la fabricación de una vacuna particular.
- 4.24 Citomegalovirus (CMV):** Forma de Herpes virus. Su nombre alude al aumento de tamaño que se observa en las células infectadas producto del debilitamiento del citoesqueleto. El CMV principalmente ataca a las glándulas salivares y puede ser una enfermedad grave o fatal para los fetos. La infección por CMV también puede poner en peligro la vida de los pacientes que sufren inmunodeficiencia (paciente con VIH o trasplante de órganos recientes). Los virus del CMV se hallan en muchas especies de mamíferos.
- 4.25 Cosecha o cultivo celular:** Resultado del crecimiento *in vitro* de células aisladas a partir de organismos multicelulares.
- 4.26 Ejercicio de biosimilitud:** Es un 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 biosimilar tiene un perfil similar en términos de calidad, eficacia, seguridad e inmunogenicidad que el producto biotecnológico innovador.
- 4.27 Eliminación viral:** Remoción física de las partículas virales o inactivación de la infectividad de un virus específico en un producto.
- 4.28 Estabilizador:** Sustancia empleada para la conservación del estado genuino de un material biológico evitando las alteraciones enzimáticas.
- 4.29 Estudio clínico:** Investigación realizada en seres humanos destinada a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y farmacodinámicos de un producto en investigación, y/o identificar reacciones adversas y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto en investigación, con el fin de garantizar su seguridad y eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.
- 4.30 Estudio de eficacia clínica:** Estudio sobre el poder o capacidad del medicamento de producir el efecto deseado.
- 4.31 Estudio de inmunogenicidad:** Estudio de calidad, no-clínico o clínico para determinar la inmunogenicidad de un producto.
- 4.32 Estudio de seguridad:** Estudio que evalúa el riesgo médico asociado al uso del medicamento.
- 4.33 Estudio farmacocinético:** Estudio de la manera en que se absorben, distribuyen y eliminan del cuerpo los medicamentos.



- 4.34 Estudio farmacodinámico:** Estudio de la forma en que se produce el efecto terapéutico de un medicamento.
- 4.35 Estudio preclínico:** Estudio para evaluar la actividad y los efectos del medicamento en animales.
- 4.36 Factores de coagulación:** Proteínas originales de la sangre que participan en la cascada de coagulación y forman parte del coágulo sanguíneo.
- 4.37 Farmacovigilancia:** Actividad destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados del uso de medicamentos de uso humano una vez comercializados.
- 4.38 Fermentación:** Proceso de crecimiento de microorganismos para generar diferentes productos químicos o compuestos farmacéuticos.
- 4.39 Formación de puentes disulfuro:** Reacción por medio de la cual dos grupos sulfhidrilo (-SH) son oxidados para formar un enlace covalente azufre-azufre.
- 4.40 Fosforilación:** Es la adición de un grupo fosfato a una proteína o molécula orgánica.
- 4.41 Glicosilación:** Proceso químico en el que se adiciona una o más moléculas de carbohidratos a otra molécula.
- 4.42 Guía internacional:** Documento o directriz elaborada por instituciones internacionales.
- 4.43 Heterogeneidad:** Mezcla de modificaciones post-traduccionales (por ejemplo, glicofomas). Estas formas pueden ser activas o no y su presencia puede no afectar de forma negativa la seguridad y eficacia del producto. El productor deberá definir el patrón de heterogeneidad del producto deseado y deberá demostrar la consistencia con el utilizado en los lotes usados en las pruebas clínicas y preclínicas. La heterogeneidad puede producirse durante la manufactura y/o en el almacenaje del principio activo o el producto final. Tal heterogeneidad define la calidad de estos productos, así, el grado y perfil de dicha heterogeneidad deberá ser caracterizado para asegurar la consistencia de los diferentes lotes.
- 4.44 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.
- 4.45 Inactivación viral:** Inhibición de la actividad biológica de los virus, básicamente a fin de obtener vacunas, 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).
- 4.46 Inmunogenicidad:** La capacidad de un compuesto/medicamento de producir una respuesta inmune (por ejemplo, el desarrollo de anticuerpos específicos, una respuesta celular mediada por linfocitos T, o una reacción alérgica o anafiláctica) que puede neutralizar la actividad biológica del mismo medicamento, que afecte la respuesta clínica, que impacten negativamente el tratamiento subsiguiente o que causen reacciones adversas potencialmente fatales como auto inmunidad. También puede afectar la farmacocinética del medicamento biotecnológico.
- 4.47 Inmunoglobulina:** Proteína plasmática que actúa como anticuerpo para la defensa específica del organismo.
- 4.48 Línea celular:** Tipo de población celular que se origina por el subcultivo en serie de una población de células primarias, que pueden ser almacenadas.
- 4.49 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.
- 4.50 Medicamento o Producto Farmacéutico:** Sustancia de origen natural, sintética, semisintética o mezcla de ellas, con forma farmacéutica definida, empleada para prevenir, diagnosticar, tratar enfermedades o modificar una función fisiológica en los seres humanos.
- 4.51 Medicamento Nuevo:** Aquel medicamento que no ha sido registrado en el país y que corresponde a nuevos principios activos, nuevas combinaciones fijas de principios activos y diferentes formas farmacéuticas, potencia o concentración de principios activos previamente registrados.



4.52 Medio de cultivo: Sustancia sólida o líquida utilizada para el cultivo, el aislamiento, identificación o el almacenamiento de microorganismos.

4.53 Modificación Post- Registro: Es la modificación al registro sanitario de un producto farmacéutico, posterior al otorgamiento de su registro.

4.54 Modificación postraducciona: Son las modificaciones a las que es sometida una proteína, en el interior de la célula productora, luego de que esta ha sido sintetizada en el ribosoma; estas modificaciones pueden ser glicosilaciones, fosforilaciones, acilaciones o formación de puentes disulfuro, entre otras. Estas modificaciones son llevadas a cabo en el propio retículo endoplásmico y/o en el aparato de Golgi y son muy dependientes de la línea celular en cuestión y sensibles a las condiciones intra- y extracelulares existentes.

4.55 Monografía del Producto: Descripción científico-técnica del perfil de seguridad y eficacia de un medicamento o producto farmacéutico.

4.56 Nota de Revisión: Documento emitido por el evaluador profesional Químico Farmacéutico solicitando el cumplimiento de aspectos técnicos y requisitos legales.

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

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

4.59 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.

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

4.61 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.

4.62 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).

4.63 Principio activo (para medicamentos biológicos): Es la sustancia o mezcla de sustancias que produce el efecto terapéutico.

4.64 Producto biológico: Producto farmacéutico que ha sido elaborado con materiales de partida (de los cuales se fabrica o de los que se extrae el principio activo) 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 (sustratos celulares, sean o no recombinantes, incluidas las células primarias).

4.65 Producto farmacéutico 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.

4.66 Producto biotecnológico innovador o medicamento biotecnológico innovador: es aquel medicamento que se autorizó primero para su comercialización en el primer país de origen sobre la base de documentación completa, de calidad, seguridad, eficacia e inmunogenicidad, aportada por el titular del producto farmacéutico y es el medicamento o producto de referencia.

4.67 Producto o medicamento biológico de referencia: es el producto biológico con el cual el medicamento de prueba pretende demostrar ser biosimilar.

4.68 Producto farmacéutico Innovador: Es aquel medicamento que se autorizó primero para su comercialización en el primer país de origen, sobre la base de documentación completa de seguridad, eficacia y calidad aportada por el titular del producto farmacéutico y usualmente es el medicamento de referencia.

4.69 Prueba ELISA: Es la abreviación de “**Enzyme-linked Immunosorbent Assay**” que significa “Ensayo inmunoabsorbente con enzima enlazada y se basa en la detección de un antígeno inmovilizado sobre una fase sólida mediante anticuerpos, que directa o indirectamente producen una reacción cuyo producto, puede ser medido espectrofotométricamente.



4.70 Prueba RIA: (Ensayo Radio inmunológico) Método radioinmunológico para la determinación cuantitativa de cantidades de sustancias a escala de nanogramos.

4.71 Reactogenicidad: Reacciones adversas locales o sistémicas que se considera que se han producido en relación causal a la aplicación de una vacuna.

4.72 Registro Sanitario de Referencia: Aprobación por la Autoridad Reguladora de un país para la comercialización de un medicamento; una vez que el mismo ha pasado el proceso de evaluación relativo a la calidad, eficacia y seguridad.

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

4.74 Sustancia auxiliar o 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.

4.75 Sustancias relacionadas al producto: Son variantes moleculares del producto deseado formadas durante la manufactura y/o el almacenaje, los cuales son activos y no tienen efecto negativo en la seguridad y eficacia del producto final. Estas variantes poseen propiedades similares a las del producto deseado y no se consideran impurezas.

4.76 Sustrato celular: Células utilizadas para la manufactura de un producto.

4.77 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.

4.78 Titular del producto o titular del registro: Persona natural o jurídica propietaria del producto.

4.79 Trazabilidad: Capacidad de rastrear cada unidad individual de sangre o componentes sanguíneos derivados desde el donante hasta su destino final, ya sea un receptor, un fabricante de medicamentos o su eliminación, y viceversa.

Artículo 5. Símbolos y abreviaturas. En este reglamento se hará uso de las siguientes abreviaturas:

- AFMPS: Agencia Federal de Medicamentos y Productos para la Salud
- AGES: Agencia Austriaca para la Salud y Seguridad Alimentaria
- ANSM: Agencia Nacional Francesa de Seguridad de los Medicamentos y Productos de Salud.
- ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina.
- ANVISA: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil.
- ATC: Clasificación Anatómica y Terapéutica
- BCM: Banco de Células Madre
- BCT: Banco de Células de Trabajo
- BGTD: Biologics and Genetic Therapies Directorate de Health Canada, Canadá
- BPM: Buenas Prácticas de Manufactura
- CECMED: Centro Estatal para el Control de Calidad de los Medicamentos de Cuba.
- COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
- DCI: Denominación Común Internacional
- DIMDI: German Institute of Medical Documentation and Information
- DKMA: Agencia Danesa de Medicamentos
- DRCPFA: Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines de Guatemala
- EMA: Agencia Europea de Medicamentos
- FDA: Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América
- HBs: Hepatitis B.
- FIMEA: Agencia Finlandesa de Medicamentos
- HIV1: Virus de Inmunodeficiencia Humana 1
- HIV 2: Virus de Inmunodeficiencia Humana 2



- ICH: Conferencia Internacional de Armonización
- ISP: Instituto de Salud Pública de Chile.
- INVIMA: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos de Colombia.
- LNS: Laboratorio Nacional de Salud.
- MHRA: Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- MPA: Agencia de Productos Médicos
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.
- RIA: Radioinmunoensayo
- RTCA: Reglamento Técnico Centroamericano
- SIDC: State Institute for Drug Control
- TGA: Therapeutics Good Administration, de Australia
- UI: Unidad Internacional

Artículo 6. Disposiciones Generales

- 6.1** Todo medicamento Biológico y Biotecnológico para su importación, exportación distribución y comercialización requiere estar debidamente registrado ante el Departamento.
- 6.2** Únicamente se emitirán tres notas de revisión durante el proceso de autorización de Registro Sanitario de un producto, después de recibida la respuesta a la tercera nota y no cumplir con lo solicitado el trámite será cancelado. En caso que el interesado quiera efectuar nuevamente el trámite de Registro Sanitario del producto, deberá ingresar un nuevo expediente y muestras, haciendo el pago respectivo de acuerdo al arancel establecido.
- 6.3** El trámite del expediente de Registro Sanitario se mantendrá vigente un año después de la última nota de revisión emitida, transcurrido este tiempo, si no se ha recibido una respuesta se procederá a dar de baja el expediente.
- 6.4** Sobre el registro. Los medicamentos biológicos y biotecnológicos innovadores deberán presentar un expediente completo para el registro sanitario. Los productos biotecnológicos no innovadores pueden elegir entre la misma vía de desarrollo que un producto innovador, o presentar un expediente de registro que refleje su desarrollo a través de un ejercicio de biosimilitud/ comparabilidad, según las normas internacionales publicadas vigentes de la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América (FDA), Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Conferencia Internacional de Armonización (ICH), y/o Organización Mundial de la Salud (OMS).

Artículo 7. Requisitos generales para solicitar registro sanitario de referencia para productos Biológicos y Biotecnológicos.

- 7.1** Boleta de pago por derecho de trámite.
- 7.2** Solicitud, en el formulario correspondiente, firmada y sellada por el profesional responsable
- 7.3** Fórmula cuali-cuantitativa por unidad posológica y en unidades internacionales firmada por el profesional responsable del laboratorio fabricante.
- Además, debe declarar:
- Composición del sistema de liberación para los productos de liberación modificada (prolongada y retardada)
 - Composición cualitativa de las capsulas vacías, cuando aplique.
 - Composición de las tintas de impresión en las capsulas, grageas y tabletas recubiertas cuando aplique.
- 7.4** Si es importado; Certificado original de productos farmacéuticos del país de origen, emitido por la autoridad competente (Tipo OMS) o certificado de libre venta vigente.
- 7.5** Si el producto es una vacuna o un hemoderivado deberá presentar un Certificado de Producto Farmacéutico de cualquiera de los siguientes organismos reguladores ANMAT, ANVISA, CECMED, INVIMA, COFEPRIS, ISP o cualquier otra autoridad considerada de Referencia Regional definidas por OPS, Autoridades estrictas definidas por OMS o Autoridades Reguladoras de Alta Vigilancia, según Anexo A, B ó C. En el caso de las



vacunas procedentes de países no citados en dichos anexos, se considerarán las que hayan sido precalificadas por OMS.

7.6 Si el producto es Biotecnológico, deberá presentar Certificado de Producto Farmacéutico de cualquiera de las autoridades reguladoras estrictas definidas por la OMS: Agencia Europea de Medicina (European Medicines Agency, EMA), Oficina de Seguridad Farmacéutica y de Alimentos de Japón (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA), Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de América (Food and Drugs Administration, FDA), Swissmedic (Suiza) Health Canada (Canadá), Therapeutic Goods Administration (TGA) de Australia, y las respectivas autoridades reguladoras de Islandia, Noruega y Liechtenstein; o cualquier otra Autoridad Reguladora calificada como Estricta al momento de la solicitud. (Ver Anexo A)

7.7 Monografía del producto, de acuerdo al artículo 7.6 del RTCA de Requisitos de Registro Sanitario.

7.8 Especificaciones organolépticas, físicas, químicas, biológicas y microbiológicas del producto terminado.

7.9 Si el principio activo no está en la literatura científica oficial: Monografía del producto terminado.

7.10 Especificaciones del producto terminado en papel membretado de la empresa y firmado por el responsable.

7.11 Metodología analítica del producto.

7.12 Etiquetado del empaque primario y/o secundario, original o sus proyectos.

7.13 Inserto o prospecto (cuando lo incluya).

7.14 Si el titular de la solicitud es nacional y es fabricación por terceros: fotocopia con auténtica en original del contrato de fabricación para terceros o copia simple del dictamen emitido por DRCPFA.

7.15 Si el origen es extranjero y el ente que registra es diferente al fabricante: Documento que acredite la representación legal otorgada por el titular a la persona natural o jurídica responsable del producto a registrar, o copia simple del dictamen emitido por el DRCPFA.

7.16 Estudio de estabilidad firmado por el responsable.

7.17 Copia autenticada en original, del Certificado vigente de Buenas Prácticas de Manufactura, extendido por la autoridad competente del país del fabricante. Este requisito no será necesario aportarlo si el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura se declara en el Certificado de Producto Farmacéutico aportado en 7.5 y 7.6.

7.18 Estándares primarios, secundarios o estándares de trabajo (con una fotocopia del certificado de análisis) de los principios activos y de las impurezas, en los casos en donde aplique la realización de las pruebas de control de calidad, de acuerdo con el Listado del Laboratorio Nacional de Salud.

7.19 Muestras originales y estándares. Se deberán presentar al Laboratorio Nacional de Salud, una vez que se haya notificado al DRCPFA la importación del primer Lote del producto. Al momento de la evaluación, el Laboratorio Nacional de Salud definirá la cantidad de muestras y la solicitud de estándares de acuerdo a los requisitos vigentes.

En los casos que no se cuente con la tecnología requerida, el Laboratorio Nacional de Salud referirá los análisis de determinados medicamentos a laboratorios extranjeros que posean dicha tecnología. Los costos de envío y análisis de las muestras serán pagados por el fabricante o importador. Los requisitos establecidos en los numerales 7.1, 7.2, 7.3, 7.8, 7.9, 7.10, 7.11 y 7.12 deberán ser presentados al inicio del trámite en el expediente para el Laboratorio Nacional de Salud.

El resultado del Análisis se esperará posterior a la emisión del Registro Sanitario. Los productos biológicos y biotecnológicos autorizados estarán sujetos a Vigilancia en el mercado, análisis post-comercialización. El procedimiento de muestreo corresponderá a muestreo por rutina, descrito en la Norma Técnica 36.

Artículo 8. Requisitos específicos para el registro sanitario de referencia para productos Biológicos y Biotecnológicos.



Para el registro sanitario estos medicamentos, además de lo expresado en el Artículo 7 se debe agregar al expediente lo siguiente:

8.1 Método de fabricación. La descripción debe contener la siguiente información:

- a) Fórmula maestra, o de producción incluyendo el tamaño de lote.
- b) Descripción de los materiales de partida de origen biológico tales como: cepas, líneas celulares, microorganismos, donaciones de plasma o componentes de sangre, células o sustratos celulares y medios de cultivo. Incluyendo: especificaciones de control de calidad, métodos de análisis validados y métodos para la exclusión de agentes adventicios.
- c) Descripción del proceso de fabricación:
 - 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 fermentación, cosecha y purificación, cuando aplique, 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 de producto obtenido en cada etapa y las técnicas analíticas utilizadas para su comprobación.
 - vi) Descripción del proceso de inactivación viral y de microorganismos; agente empleado y método para verificar la efectividad del proceso, según aplique.
- d) Demostración de la consistencia de la fabricación con los protocolos de un mínimo de tres lotes consecutivos, con materiales de partida diferentes y con un tamaño de lote que corresponda con los de rutina de fabricación. Este punto debe ser evaluado tanto para los productos intermedios como los terminados.

8.2 Controles analíticos. Información detallada de las especificaciones de calidad, métodos analíticos y certificados de análisis de los Principio(s) Activo(s), Sustancia(s) auxiliar(es), Producto en proceso (si procede), Producto terminado y Material(es) de referencia (Estándares de referencia). La composición cuantitativa del medicamento y la de sus componentes se expresará en unidades de peso, o de actividad biológica según proceda. Los certificados de análisis deben incluir:

- a) Nombre de la sustancia o el producto y su etapa de elaboración.
- b) Fecha y lugar de fabricación del producto.
- c) Número del lote.
- d) Tamaño del lote.
- e) Parámetros de calidad físicos, químicos, biológicos y microbiológicos con sus límites y resultados.
- f) Fecha de vencimiento.
- g) Fecha y lugar de análisis, nombre del responsable del análisis y decisión de conformidad de acuerdo con las especificaciones.
- h) Referencia bibliográfica.

8.3 Productos Hemoderivados. Para los productos hemoderivados se debe presentar además de la información de los puntos 8.1. y 8.2.:

- a) Información sobre la selección y control de los donantes.
- b) Descripción de los procedimientos utilizados para garantizar la trazabilidad del producto final hasta los donantes y viceversa. Esta descripción debe acompañarse de un Diagrama detallado.
- c) Resultado de las pruebas realizadas para detectar anticuerpos de HIV 1 y HIV 2, anticuerpos para hepatitis C y la prueba de ELISA o RIA para hepatitis B que detecte 0.5 UI por ml de antígeno HBs o menos.
- d) Información sobre los centros en los que se obtiene el plasma. Detallar el tipo de plasma obtenido, tipo de donación, información sobre el transporte del plasma,



localización de los centros de obtención del plasma, información sobre las inspecciones realizadas en los centros.

- e) Cualquier otro requisito de acuerdo a las normas internacionales que la autoridad reguladora considere necesario.

8.4 Vacunas. Para las Vacunas se debe presentar además de la información de los puntos 8.1. y 8.2 lo siguiente:

- a) Listado de países donde ha sido previamente registrado el producto.
- b) Certificado de Liberación de lote, emitido por la Autoridad Reguladora del país de origen.
- b) Estudios clínicos de reactogenicidad e inmunogenicidad.
- c) Información sobre los Sistemas de Bancos de Células:
 - i) Preparación, descripción y controles realizados al Banco de Células Madre (BCM) y Banco de Células de Trabajo (BCT).
 - ii) Descripción de los controles utilizados para verificar la ausencia de agentes adventicios.
 - iii) Descripción y caracterización de estabilizadores, adyuvantes y preservantes.
 - iv) Secuencia del ácido nucleico de la cepa y su estudio comparado con otras cepas, incluidas las cepas vacunales. Cuando aplique.

8.5 Vacunas combinadas. Para las Vacunas combinadas se debe presentar adicionalmente a la información de los puntos 8.1, 8.2 y 8.4, lo siguiente:

- a) Información sobre la caracterización y controles de cada antígeno individual, los que deben cumplir los mismos requisitos que se establecen para su empleo en vacunas simples.
- b) Información sobre las pruebas realizadas después de la combinación con vistas a estudiar la posible interacción entre los antígenos.
- c) Información acerca de los efectos de los adyuvantes y los agentes conservadores sobre la estabilidad y la actividad del producto final.
- d) Los estudios de reactogenicidad e inmunogenicidad deben demostrar la seguridad en comparación con la de las vacunas por separado, pero administradas simultáneamente.
- e) Cualquier otro requisito de acuerdo a las normas internacionales que la autoridad reguladora considere necesario.

Artículo 9. Requisitos para el Registro Sanitario de Productos Biotecnológicos Innovadores.

Además de los requisitos establecidos en los numerales del Artículo 7, 8.1 y 8.2, a la solicitud de registro de los productos biotecnológicos innovadores se debe anexar lo siguiente:

9.1 Estudios de Calidad

Se debe presentar información de la calidad relacionada a las propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas del:

a) Principio activo

- i. Descripción, estructura primaria y de orden superior (secundaria, terciaria y cuaternaria, si esta última aplica), modificaciones postraduccionales, propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas
- ii. Descripción del proceso de fabricación, de los fabricantes, de los controles durante el proceso, del control del sustrato celular, del control de las etapas críticas y de los productos intermedios, de la validación de los procesos y del desarrollo del proceso de fabricación.
- iii. Descripción de la caracterización, incluyendo la elucidación de la estructura química y las impurezas relacionadas con el producto y el proceso y contaminantes.
- iv. Descripción de los controles del principio activo, incluyendo especificaciones, métodos analíticos, validación de los métodos analíticos, análisis de los



resultados de lotes utilizados para las especificaciones y justificación de las especificaciones.

- v. Descripción del tipo de envase, y evidencia que demuestre que no hay interacción con el Principio Activo.
- vi. Estudios de estabilidad que cumpla con los parámetros internacionales establecidos por entidades como la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América (FDA), Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Conferencia Internacional de Armonización (ICH), y/o Organización Mundial de la Salud (OMS). y además que incluya la actividad biológica, análisis de entidad molecular y detección cuantitativa de productos de degradación.

b) Producto terminado

- i. Fórmula cuali-cuantitativa
- ii. Descripción del proceso de fabricación, de los fabricantes, de los controles durante el proceso, del control de las etapas críticas y de los productos intermedios, de la validación o evaluación de los procesos que incluya proceso de esterilizado o condiciones asépticas
- iii. Descripción del control, incluyendo especificaciones, métodos analíticos, validación de los métodos analíticos, análisis de los resultados de los lotes utilizados para las especificaciones, caracterización de impurezas y contaminantes y justificación de las especificaciones
- iv. Descripción de los patrones o materiales de referencia
- v. Descripción del tipo de material de envase y sistema de cierre, con estudios que demuestren que el producto mantiene su potencia, pureza y calidad.
- vi. Estudios de estabilidad que cumplan con los parámetros internacionales establecidos por entidades la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América (FDA), Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Conferencia Internacional de Armonización (ICH), y/o Organización Mundial de la Salud (OMS). y además que incluya la actividad biológica, análisis de entidad molecular y detección cuantitativa de productos de degradación.
- vii. Estudios de compatibilidad o interacción entre principio activo y excipientes, estabilizadores y/o con otro principio activo cuando aplique.
- viii. Carta compromiso donde se especifiquen las medidas a tomar para garantizar la cadena de frío desde el sitio de origen hasta el distribuidor final.
- ix. Sistemas de eliminación de desechos, según las normas internacionales publicadas vigentes de la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América (FDA), Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Conferencia Internacional de Armonización (ICH), y/o Organización Mundial de la Salud (OMS).

9.2 Estudios de eficacia, seguridad e inmunogenicidad

Los requisitos específicos para demostrar eficacia, seguridad e inmunogenicidad serán diferentes para cada clase de productos biotecnológicos y se determinarán caso por caso siguiendo las guías internacionales de la FDA, EMA, ICH, OMS y sus actualizaciones.

Se deben presentar los siguientes informes:

- a) Estudios no clínicos
- b) Informes de los resultados de los estudios clínicos fase I, II y III.
 - i. Farmacocinéticos
 - ii. Farmacodinámicos
 - iii. Estudios de eficacia clínica
 - iv. Estudios de seguridad
 - v. Estudios de inmunogenicidad
- c) Programa de manejo de riesgos y plan de Farmacovigilancia post-registro. (Fase IV)



9.3 El Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, podrá considerar la excepción de la presentación **estudios de Fase III en casos excepcionales** de desarrollo temprano del medicamento biotecnológico innovador, en casos de importante relevancia clínica, siempre y cuando hayan sido previamente autorizadas por una autoridad regulatoria considerada estricta por la OMS.

Artículo 10. Requisitos para el Registro Sanitario de Productos Biosimilares

Dado que la elección de un medicamento biotecnológico innovador de referencia es esencial para la evaluación de un medicamento biotecnológico no innovador, se deben tener en cuenta los siguientes puntos:

- a. El medicamento biotecnológico innovador de referencia debe estar autorizado en Guatemala y el mismo debe haber sido comercializado durante al menos cinco (5) años.
- b. El medicamento biotecnológico innovador de referencia debe haber sido autorizado sobre la base de datos completos de calidad, seguridad, eficacia e inmunogenicidad, por consiguiente, un medicamento biosimilar no debe considerarse elegible como medicamento biotecnológico de referencia.
- c. Debe emplearse el mismo medicamento biotecnológico innovador en todo el proceso de desarrollo del medicamento biosimilar durante todas las etapas del ejercicio de biosimilitud y debe demostrar la similitud en lo que respecta a calidad, seguridad, eficacia e inmunogenicidad.
- d. La forma farmacéutica, dosis y la vía de administración del medicamento biosimilar deben ser las mismas que las del medicamento biotecnológico innovador de referencia.
- e. En caso que el medicamento biotecnológico innovador de referencia, no se encuentre autorizado en Guatemala, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social a través del DRCPFA podrá elegir el mismo sobre la base de autorización por una autoridad regulatoria considerada estricta por la OMS y que en dicha jurisdicción haya presentado un expediente de registro completo.
- f. En caso que el medicamento biotecnológico innovador de referencia utilizado en el ejercicio de biosimilitud tenga un origen diferente al del producto autorizado, el Ministerio de Salud podrá elegir el mismo sobre la base de autorización por una autoridad regulatoria considerada estricta por la OMS, el solicitante será responsable de demostrar que el primero representa las características del segundo.

10.1 Además de lo señalado en los artículos 7, 8.1, 8.2 y 9.1 deberán presentar:

- a. Ejercicio de biosimilitud relacionado a la calidad en comparación al producto biotecnológico innovador para determinar que las diferencias no tienen implicaciones en su seguridad y eficacia.
- b. Para establecer la biosimilitud el fabricante debe realizar una caracterización comparativa fisicoquímica y biológica completa del biosimilar en comparación con el producto biotecnológico innovador. Todos los aspectos de calidad y heterogeneidad deben analizarse como secuencia primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria de la proteína, el tamaño de la proteína, la carga, la hidrofobicidad, los enlaces de disulfuro, las interacciones entre las subunidades, el grado de glicosilación y otras modificaciones postraduccionales, los productos de degradación tales como especies oxidadas y desaminadas y especies moleculares de alto y bajo peso molecular (formas agregadas y truncadas), etc., de manera que sean apropiadas para el producto. Además, todos los dominios funcionales de la proteína deben evaluarse en cuanto a su correcta y cuantitativa bioactividad. Este ejercicio de biosimilitud deberá hacerse tanto para el principio activo como para el producto terminado a registrar y para esto se seguirán las guías internacionales de la



FDA, EMA, ICH, OMS y se deben utilizar las técnicas analíticas más sensibles. Todos los estudios de biosimilitud deben realizarse en estudios cabeza-cabeza, de manera que datos obtenidos de la literatura para justificar similitud no son válidos.

- c. Ejercicio de biosimilitud relacionada a la clínica: Los datos en este contexto deberán presentar el ejercicio desarrollado con su propio producto en cuanto a la evidencia de eficacia, seguridad e inmunogenicidad clínicas, mediante los estudios comparativos completos de calidad, estudios no clínicos y clínicos incluyendo inmunogenicidad. Como principio científico se recomienda desarrollar el producto biotecnológico no innovador basado en el mismo tipo de célula huésped que el biotecnológico innovador.
- d. Estudios de atributos de calidad comparativos con el producto de referencia.
- e. Estudios no-clínicos ("in vitro e in vivo") comparativos con el producto de referencia.
- f. Estudios clínicos comparativos cabeza a cabeza, con el producto de referencia, de preferencia de equivalencia; si bien otros diseños como, de no inferioridad o de superioridad pueden ser realizados siempre que estén debidamente justificados; con el objetivo, no de establecer eficacia y seguridad del producto biosimilar por sí mismo, sino demostrar la similitud en aspectos de seguridad, eficacia e inmunogenicidad entre el medicamento biosimilar y su producto innovador de referencia.
- g. Plan de manejo de riesgos y de Farmacovigilancia (post-comercialización).

10.2 El tipo y la cantidad de estudios dependerán de las características del producto de referencia y las indicaciones terapéuticas que se estén solicitando, se seguirán las Guías Internacionales publicadas vigentes de la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América (FDA), Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y/o la Organización Mundial de la Salud (OMS), y los mismos contendrán:

- a. Estudios farmacocinéticos.
- b. Estudios farmacodinámicos.
- c. Estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos confirmatorios.
- d. Estudios de eficacia clínica; los datos deberán ser obtenidos en un número suficiente de pacientes adecuadamente justificado por el solicitante.
- e. Estudios de seguridad; los datos deberán ser obtenidos en un número suficiente de pacientes debidamente justificado por el solicitante. La comparación con el producto de referencia deberá incluir el tipo, frecuencia y severidad de los eventos o reacciones adversas.
- f. Estudios de inmunogenicidad; la frecuencia y el tipo de anticuerpos inducidos, lo mismo que las posibles consecuencias clínicas de la respuesta inmune, deben ser comparados entre el medicamento biotecnológico no innovador y el medicamento biotecnológico de referencia como parte de estudios clínicos adecuadamente diseñados para tales efectos. Los datos de seguridad e inmunogenicidad pueden derivarse de los estudios clínicos de eficacia, cuando los plazos y el número de pacientes sea el adecuado.

10.3 Todos los informes de los estudios no clínicos y clínicos deben referirse al mismo medicamento que se presenta para su registro sanitario.

10.4 Si se observan diferencias relevantes en los estudios de calidad, no clínicos y/o clínicos, es probable que el producto no satisfaga los requisitos de un medicamento biotecnológico no innovador y en consecuencia se requerirá ampliar la información no clínica y clínica, a fin de sustentar la solicitud de autorización y de acuerdo a lo establecido en el presente reglamento. Estos productos, tal como se encuentra definido en el glosario de este reglamento, no deben ser considerados como medicamentos biotecnológicos no innovadores desarrollados mediante el ejercicio de comparabilidad



y deberán cumplir con los requisitos necesarios para ser considerados como innovadores.

- 10.5** Si los ejercicios o estudios de biosimilitud con el medicamento biotecnológico innovador no son llevados a cabo durante todo el proceso de desarrollo, el producto final no puede ser denominado como medicamento biotecnológico no innovador, por tanto, deberá ser registrado cumpliendo con todo lo exigido para el caso de los medicamentos biotecnológicos innovadores.

Artículo 11. Extrapolación de indicaciones.

- 11.1** Todas las indicaciones terapéuticas solicitadas en el registro, tanto para el medicamento biotecnológico innovador como para él no innovador, deben estar demostradas en los informes de los estudios clínicos.
- 11.2** Para medicamentos biosimilares es posible la extrapolación de indicaciones, siempre y cuando cumplan con lo establecido en las Guías Internacionales publicadas vigentes, de la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América (FDA), Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y/o la OMS.
- 11.3** La cantidad de datos no clínicos y clínicos, para un medicamento biotecnológico no innovador en cada aprobación sometida por el solicitante, debe ser determinado caso por caso, de acuerdo con el perfil clínico y la experiencia con el medicamento biotecnológico innovador de referencia y dependiendo de los datos clínicos suministrados por el solicitante del no innovador. Los factores claves que determinan la posibilidad de extrapolación de indicaciones son:
- a) El mecanismo de acción y/o el (los) receptor(es) del medicamento biotecnológico innovador de referencia, son conocidos y son los mismos para todas las indicaciones para las que se solicita la extrapolación.
 - b) Estudios clínicos comparativos cabeza a cabeza, con el producto de referencia, de equivalencia, no de no-inferioridad, para la indicación más sensible, o si es pertinente, en una población de pacientes bien definida y entendida, para detectar diferencias clínicas entre el medicamento biosimilar y el innovador de referencia.
 - c) La indicación o población de pacientes más sensible, idealmente debe ser aquella que demuestre diferencias clínicamente relevantes, incluyendo diferencias pequeñas desde el punto de vista cuali-cuantitativo en términos de parámetros clave de eficacia, seguridad, e inmunogenicidad; entre el medicamento biotecnológico innovador de referencia y el no innovador.

Artículo 12. Monografía, inserto y etiquetado de un medicamento biotecnológico.

- 12.1** Los medicamentos biotecnológicos innovadores y biosimilares deberán cumplir con los requisitos de monografía, inserto y etiquetado, según establece la legislación vigente. El solicitante del registro sanitario de un medicamento biosimilar, no podrá utilizar la monografía del medicamento biotecnológico innovador (referencia) en su totalidad como si fuera su propio producto.
- 12.2** El contenido de la monografía del medicamento biosimilar, debe incluir la siguiente información: a) Una declaración que indique que el producto es un medicamento biosimilar o declaración similar. b) Tablas que muestran los resultados de las comparaciones no-clínicas y clínicas entre el medicamento biosimilar y el medicamento biotecnológico innovador (referencia). c) Información sobre las indicaciones que solicitan aprobación. En aquellos casos en que sea pertinente deberá indicarse de forma clara en la información para prescripción, que el medicamento biosimilar no está indicado para una indicación específica y su justificación. En caso de que alguna indicación haya sido extrapolada, debe indicarse.
- 12.3** La monografía no debe declarar afirmaciones de bioequivalencia entre el medicamento biosimilar y el medicamento biotecnológico de referencia, y tampoco



declaraciones de equivalencia clínica entre el medicamento biosimilar y el medicamento biotecnológico de referencia.

Artículo 13. Modificaciones en el proceso de manufactura o del sitio de fabricación de un producto biotecnológico innovador o no innovador registrado.

Los medicamentos biotecnológicos innovadores y no innovadores ya registrados en Guatemala, que realicen modificaciones en el proceso de manufactura o del sitio de fabricación, deberán demostrar que las modificaciones: no afectan la calidad, eficacia y seguridad del producto en comparación con el producto registrado; para los fines deberán presentar estudios de comparabilidad, según las guías Internacionales publicadas vigentes de la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos De América (FDA), Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Conferencia Internacional de Armonización (ICH), y/o OMS, o en su defecto presentar un certificado de libre venta emitido por alguna de las autoridades consideradas estrictas por la OMS.

Artículo 14. De la Vigilancia post-comercialización de los medicamentos Biotecnológicos.

Programa de manejo de riesgos y plan de farmacovigilancia post-registro. La vigilancia post-comercialización de los medicamentos biotecnológicos estará sujeta a lo establecido en el Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines vigente.

Para garantizar que los medicamentos biotecnológicos se utilicen de manera segura y adecuada en la práctica clínica es esencial poder identificar y asegurar la trazabilidad durante la prescripción médica para una correcta farmacovigilancia post-comercialización. La forma de identificación de estos productos será determinada en las disposiciones reglamentarias que establezca y deberá incluir en el reporte de eventos adversos: nombre comercial, principio activo junto con el nombre del laboratorio fabricante, número de lote y fecha de expiración.

El Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines podrá exigir pruebas adicionales de identidad y calidad de los componentes del medicamento biotecnológico innovador y biosimilar y/o requerir nuevos estudios para comprobación de eficacia y seguridad clínica, en caso de que ocurran eventos que den lugar a evaluaciones complementarias, incluso después de la concesión del registro sanitario correspondiente.

Artículo 15. Vigencia del Registro Sanitario. El registro sanitario tendrá un periodo de vigencia de 5 años, contados a partir de la fecha de otorgamiento, pudiendo ser renovado por periodos similares.

Artículo 16. Renovación del Registro Sanitario. Cumplir con los requisitos del RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario vigente. (Artículo 9). En caso que la aprobación del primer Registro, haya sido realizada sin cumplir los requisitos establecidos en la presente Norma Técnica, el interesado deberá presentarlos, al llevar a cabo la renovación del mismo.

Artículo 17. Infracción. En casos de infracciones a las normas y leyes sanitarias o reglamentarias, el DRCPFA procederá a la suspensión o cancelación del Registro Sanitario, según la reglamentación vigente.

Artículo 18. Vigilancia y verificación. Corresponde la vigilancia y verificación de lo regulado en la presente Norma Técnica al Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

Artículo 19. Derogatoria. Se deja sin efecto la Norma Técnica 67-2019 Versión 3.



Artículo 20. Vigencia. La presente Norma Técnica entrará en vigencia, inmediatamente después de su autorización y deberá ser publicada en la página web del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines.

ANEXO A
AUTORIDADES REGULADORAS ESTRICTAS DEFINIDAS POR LA ORGANIZACIÓN
MUNDIAL DE LA SALUD

País		Autoridad Reguladora Estricta
1	Agencia Europea de Medicamentos.	-EMA- European Medicines Agency.
2	Alemania	Instituto Federal de Medicamentos y Dispositivos Médicos (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte-BfArM); German Institute of medical documentation and information (DIMDI).
3	Bélgica	Agencia Federal de Medicamentos y Productos para la Salud (AFMPS).
4	Bulgaria	Agencia de Medicamentos.
5	Dinamarca	Autoridad Danés de Salud y Medicamentos. Agencia Danesa de Medicamentos (DKMA).
6	Estados Unidos de América	-USFDA-Food and Drug Administration.
7	Eslovenia	Instituto Estatal para el Control de Medicamentos.
8	Eslovaquia	State Institute for Drug Control -SIDC-
9	España	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
10	Estonia	Agencia Estatal de Medicamentos.
11	Finlandia	Agencia Finlandesa de Medicamentos (FIMEA).
12	Francia	Agencia Nacional Francesa de Seguridad de los Medicamentos y Productos de Salud (ANSM).
13	Grecia	Organización Nacional de Medicamentos.
14	Hungría	Instituto Nacional de Farmacia.
15	Canadá	-HC-Health Canada
16	Chipre	Ministerio de Salud, Servicios Farmacéuticos
17	Oficina de Seguridad Farmacéutica y de Alimentos de Japón	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency -PMDA-
18	República Checa	Instituto Estatal para el Control de Medicamentos
19	Suiza	Swissmedic



20	Australia	Therapeutic Goods Administration (TGA)
21	Austria	Agencia Austriaca para la Salud y Seguridad Alimentaria (AGES).
22	Irlanda	Junta de Medicamentos. Autoridad Reguladora de los Productos de Salud (HPRA).
23	Italia	Instituto Nacional de Salud. Agencia de Medicamentos Italiana (AIFA).
24	Islandia	Agencia de Medicamentos de Islandia (IMA).
25	Noruega	Agencia Noruega de Medicamentos
26	Letonia	Agencia Estatal de Medicamentos
27	Liechtenstein	Oficina de la Salud/Departamento de Farmacia
28	Lituania	Agencia Estatal de Control de Medicamentos
29	Luxemburgo	División de Farmacia de los Medicamentos
30	Malta	Autoridad de Medicamentos
31	Países Bajos	Junta de Evaluación de Medicamentos
32	Polonia	Oficina de Registro de Medicamentos, Dispositivos Médicos y Productos Biocidas.
33	Portugal	Autoridad Nacional de Medicamentos y Productos Sanitarios
34	Reino Unido	Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios. (MHRA)
35	Rumania	Autoridad Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos.
36	Suecia	Junta Nacional de Salud y Bienestar. Agencia de Productos Médicos (MPA).
Así como otras que alcancen esa calificación en el futuro.		

ANEXO B
AUTORIDADES REGULADORAS DE ALTA VIGILANCIA

	País	Autoridad Reguladora Estricta
10	Nueva Zelanda	Autoridad de Seguridad de Medicamentos y Dispositivos Médicos (Med Safe)
11	Holanda	Inspección de Asistencia Sanitaria (IGZ)
Así como otras que alcancen esa calificación en el futuro.		




ANEXO C

AUTORIDADES REGULADORAS DE PAÍSES DE REFERENCIA REGIONAL, NIVEL IV

País		Autoridades
1	Argentina	ANMAT , Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.
2	Brasil	ANVISA , Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, Ministério da Saúde.
3	Chile	ISP , Instituto de Salud Pública, Ministerio de Salud.
4	Colombia	INVIMA , Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.
5	Cuba	CECMED , Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Ministerio de Salud Pública.
6	México	COFEPRIS , Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios.
Así como otras que alcancen esa calificación en el futuro.		

Guatemala, octubre de 2020.

COMUNIQUESE,


M.A. Leslie Lorena Samayo Jerez de Hermsilla
Jefe del Departamento de Regulación y Control
de Productos Farmacéuticos y Afines




Vo.Bo. Dra. Mirna Floridalma Tellez Orellana
Directora General de Regulación, Vigilancia
y Control de la Salud
MSPAS

