



NORMATIVA CON REQUISITOS PARA EL REGISTRO DE OFERENTES PARA MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS y BIOLÓGICOS

A. ALCANCE

Esta normativa es de acatamiento obligatorio a todos los medicamentos de origen biotecnológicos o biológico enlistados en el Grupo 1, Grupo 2 y/o cualquier otra nueva presentación LOM o NO LOM de origen biológico o biotecnológico. Estos requisitos aplican a medicamentos cuyos oferentes o proveedores desean precalificarse en la Unidad de Precalificación Técnica de Medicamentos del Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos, para el respectivo Registro de Oferentes de la C.C.S.S. También aplica para todas las diferentes modalidades de compra (local o central) que gestione la Institución, incluso para los que se gestionan a través del artículo 117 de la Ley General de Salud de Costa Rica y que, por lo tanto, no cuentan con registro sanitario vigente.

B. Vigencia

Esta modificación rige a partir de su publicación en el diario oficial la Gaceta

GRUPO 1: MEDICAMENTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO, QUE EN SU PROCESO DE MANUFACTURA NO UTILIZAN COMO MATERIA PRIMA PROVENIENTE DE HEMODERIVADOS (POR EJEMPLO EL PLASMA HUMANO) HUMANOS:

- Código 1-10-41-3825 (****) Filgrastim 300 ug / mL (30 X 10⁶ UI), Solución estéril. Inyectable. Frasco ampolla con 1 mL o Filgrastim 300 ug / mL (30 X 10⁶ UI), Solución estéril. Inyectable. Jeringa prellenada con 1 mL o Filgrastim 300 ug / 0.5 mL (30 X 10⁶ UI), Solución estéril. Inyectable. Jeringa prellenada con 0.5 mL.
- Código 1-10-11-4070 Heparina sódica 1.000 U.I. / mL. Inyectable. Frasco ampolla con 5 ó 10 mL.
- Código 1-10-11-4080 Heparina sódica 5.000 U.I. / mL. Inyectable. Frasco ampolla con 5 ó 10 mL.
- Código 1-10-11-4085 Enoxaparina sódica 40 mg. (4000 UI) / 0.4 mL. Solución estéril. Inyectable. Jeringa prellenada con 0.4 mL.
- Código 1-10-45-4105 Hialuronidasa 150 UI F.E.U. Inyectable. Frasco ampolla de 1 mL con la Hialuronidasa en polvo liofilizado acompañada del diluyente (solución estéril para inyección de cloruro de sodio al 0.9%).
- Código 1-10-41-3215 Basiliximab (****) 20 mg. Polvo para inyección. Con o sin diluyente. Frasco ampolla de 6 mL o Daclizumab (****) 25 mg/ 5 mL (5mg/mL) solución concentrada. Inyectable. Frasco ampolla con 5 mL.
- Código 1-10-38-4040 Gonadotropina Coriónica 1.000 Unidades / mL. Inyectable. Frasco ampolla de 5 ó 10 mL con la Gonadotropina Coriónica en polvo liofilizado acompañada del diluyente (Solución estéril para inyección de cloruro de sodio al 0,9% o agua estéril para inyección) o Gonadotropina Coriónica 10.000 Unidades / mL. Inyectable. Ampolla de 1 mL con la Gonadotropina Coriónica en polvo liofilizado acompañada del diluyente (Solución estéril para inyección de cloruro de sodio al 0,9% o agua estéril para inyección) o Gonadotropina Coriónica 5.000 Unidades. Inyectable. Ampolla de 1 ó 2 mL con la Gonadotropina Coriónica en polvo liofilizado (concentración final 5.000 U / mL) acompañada del diluyente (Solución estéril para inyección de cloruro de sodio al 0,9% o agua estéril para inyección).



- Código 1-10-12-3985 Factor VII recombinante (*****) 1,2 mg (60 KUI) Polvo liofilizado estéril (frasco ampolla) con diluyente (frasco ampolla con 2.2 mL) con equipo para inyección.
- Código 1-10-13-3755 Epoetina alfa (*****) (de origen ADN recombinante) 2000 unidades / mL o 2000 UI / 0,5 mL. Inyectable. Solución inyectable. La formulación no contiene Polisorbato de sodio 80, podría contener albúmina humana como excipiente. No contiene preservantes. Frasco ampolla con 1 ó 2 mL o Epoetina alfa (*****) (de origen ADN recombinante) 2000 UI / 0,5 mL Inyectable. Solución inyectable. La formulación contiene fosfato sódico monobásico dihidratado, fosfato sódico dibásico dihidratado, cloruro sódico, polisorbato 80, glicina y agua para inyección. No contiene preservantes y no contiene albúmina humana. Jeringa prellenada con 0,5 mL con el tapón del émbolo recubierto con Fluoro Resina-D o Epoetina alfa (de origen ADN recombinante) 2000 unidades. Liofilizada. Inyectable. La formulación no contiene Polisorbato de sodio 80. No contiene preservantes. Frasco ampolla con diluyente adjunto (agua estéril para inyección) o Epoetina beta (*****) (de origen ADN recombinante) 2000 unidades. Liofilizada. Inyectable. No contiene Polisorbato de sodio 80. No contiene preservantes. Frasco ampolla con diluyente adjunto (agua estéril para inyección) o Epoetina beta (*****) (de origen ADN recombinante) 2000 unidades / 0,3 mL. Solución estéril en Jeringa prellenada con 0,3 mL. No contiene Polisorbato de sodio 80. No contiene preservantes. Solución estéril en jeringa prellenada con 0,3 mL.
- Código 1-10-13-3756 Epoetina beta (*****) (de origen ADN recombinante) 50.000 unidades. Inyectable. Frasco ampolla con polvo liofilizado, con diluyente adjunto (agua estéril para inyección) con preservantes.
- Código 1-10-38-4065 Somatropina (*****) (Hormona de crecimiento biosintética) de 10 U (apr. 3,7 mg), 12 U (apr. 4 mg), 13 U (apr. 5 mg), 15 U (apr. 5 mg) o 16 U (apr. 5,3 mg). Polvo para Inyección liofilizado. Frasco ampolla o cartucho de doble compartimiento con un mezclador por cada uno a 5 cartuchos o cartucho de doble compartimiento con pluma dosificadora.
- Código 1-10-39-4150 Insulina humana cristalina biosintética (*****), 100 UI / mL. Solución estéril. Frasco ampolla con 10 mL ó 5 mL.
- Código 1-10-39-4145 Insulina humana isófana biosintética de acción intermedia (*****), 100 UI / mL. Suspensión estéril. Frasco ampolla con 10 mL ó 5 mL.
- Código 1-10-20-4657 Complejo proteico de neurotoxina (Toxina botulinica tipo A) de Clostridium botulinum 100 Unidades o 500 Unidades. Forma estéril para inyección producida por Liofilización o secado al vacío. Con o sin diluyente adjunto (Solución estéril de cloruro de sodio al 0.9%). No contiene preservantes. (*****)
- Código 1-10-41-4132 Interferón alfa-2b (*****), de origen ADN recombinante, 10 millones de unidades. Polvo liofilizado para inyección. Inyectable. El polvo contiene en la fórmula entre otros excipientes a la albúmina humana, glicina y tampones. El diluyente es agua bacteriostática para inyección conteniendo como preservante al alcohol bencílico al 0,9% o agua estéril para inyección. Frasco ampolla o Interferón alfa 2b, de origen ADN recombinante 10 millones de unidades / mL. Solución inyectable. Entre los excipientes contiene tampones, edetato disódico, polisorbato 80 y m-cresol como preservante y agua estéril para inyección. No contiene albúmina humana. Frasco ampolla con 1 mL.
- Código 1-10-41-4130 Interferón beta 1-a (*****) de origen ADN recombinante, 30 µg (6 Millones de UI / 0,5 mL) Líquido estéril. Jeringa prellenada de vidrio de 1 mL.



- Código 1-10-41-4133 Peginterferón alfa 2 a (****), de origen ADN recombinante 180 µg / mL. Solución inyectable (Contiene alcohol bencílico como preservante). Frasco ampolla o Peginterferón alfa 2 a (****), de origen ADN recombinante 180 µg / 0.5 mL. Solución inyectable (Contiene alcohol bencílico como preservante). Jeringa precargada.
- Código 1-10-41-4134 Interferón beta-1b (****) de origen ADN recombinante, polvo para inyección, liofilizado correspondiente a 0,25 mg (8,0 millones de UI) / mL del producto reconstituido. Contiene albúmina y manitol. Frasco ampolla, con diluyente adjunto para inyección en jeringa precargada (1,2 mL de Solución estéril de cloruro de sodio al 0,54% p/v).
- Código 1-10-41-3235 Rituximab (****) 10 mg / mL. Solución inyectable. Concentrado para inyección para infusión intravenosa. Además contiene como excipientes al cloruro de sodio, citrato de sodio dihidratado, polisorbato 80, agua estéril para inyección, el pH ajustado con ácido clorhídrico e hidróxido de sodio. Frasco ampolla con 10 mL o con 50 mL.
- Código 1-10-41-4653 Trastuzumab (****) 440 mg. Concentrado para solución para infusión, en polvo para inyección en forma liofilizada. Además contiene como excipientes al monoclóhidrato de L-histidina, L-histidina, α, α trehalosa dihidrato y polisorbato 20. Frasco ampolla. Con diluyente adjunto a base de Agua bacteriostática para inyección (contiene alcohol bencílico al 1.1%). Frasco ampolla con 20 mL.
- Código 1-10-41-4138 Adalimumab (****) (de origen ADN recombinante) 40 mg/ 0.8 mL. Inyectable. Solución inyectable. Jeringa prellenada monodosis con 0.8 mL. La formulación contiene además cloruro de sodio, monofosfato sódico dihidratado; difosfato sódico dihidratado; citrato de sodio; ácido cítrico monohidrato; manitol; polisorbato 80 y agua para inyección, c.s. La formulación no contiene preservantes. Ó Etanercept (****) (de origen ADN recombinante) 25 mg. Polvo para solución inyectable en forma liofilizada. Frasco ampolla. Se adjunta jeringa prellenada con 1 mL de diluyente (agua estéril para inyección).
- Código 1-10-41-4136 (Z) Interferón beta 1-a (****) de origen ADN recombinante, 44 µg (12 Millones de UI / 0,5 mL). Solución inyectable. Jeringa prellenada de vidrio tipo I o de plástico de 1 mL.
- Código 1-10-41-4135 (Z) Interferón beta 1-a (****) de origen ADN recombinante, 22 µg (6 Millones de UI / 0,5 mL). Solución inyectable. Jeringa prellenada de vidrio tipo I o de plástico de 1 mL.

Los requisitos aplican a cualquier otra presentación del medicamento que se encuentre en el mismo código del medicamento correspondiente.

En este primer Grupo de Medicamentos (Grupo 1) de origen biológico, el oferente debe presentar los siguientes requisitos:

1. Se exige de presentar los requisitos enlistados para el Grupo de Medicamentos (Grupo 1) de origen biológico, al medicamento que cuente con el *Certificado de Registro Sanitario de Medicamento* emitido por el Ministerio de Salud de Costa Rica. Dicha certificación debe adjuntar documento oficial emitido por el Ministerio de Salud de Costa Rica en el cual conste que el registro vigente para ese medicamento cumple con todos los lineamientos vigentes establecidos en el Decreto Ejecutivo No. 37006-S, publicado en La Gaceta No. 59 del jueves 22 de marzo de 2012, "**Reglamento de Inscripción y Control de Medicamento Biológicos**".

En caso de que el producto cuente con Certificado de Registro Sanitario de Medicamento vigente al momento del proceso de compra y no cumpla con el Decreto Ejecutivo No. 37006-S deberá presentar las certificaciones indicadas para el **Grupo de Medicamentos (Grupo 1) de origen biológico**.



2. Para los medicamentos innovadores se debe adjuntar la fórmula cualitativa-cuantitativa completa con los excipientes usados y los rangos permitidos de sustancias relacionadas, asimismo los estudios de caracterización del medicamento (físicoquímicas y farmacológicas).
3. Para los medicamentos biosimilares se debe adjuntar la fórmula cualitativa-cuantitativa completa con los excipientes usados y los rangos permitidos de sustancias relacionadas, asimismo los estudios de caracterización del medicamento (físicoquímicas y farmacológicas).
4. Los medicamentos que en su proceso de manufactura no utilizan materia prima hemoderivados pero que en su formulación y mediante su fórmula cualitativa se corrobora que presentan excipientes del plasma humano como albúmina, deben cumplir con todos los lineamientos vigentes establecidos en el Decreto de Hemoderivados N° 19981-S del 3 de octubre de 1990.
5. Deberá cumplir con las especificaciones de calidad establecidas en la ficha técnica oficial correspondiente a cada medicamento.
6. Todos aquellos proveedores de medicamentos biológicos o biotecnológicos que requieran precalificarse ante el Registro de Proveedores u ofertar sus productos a la Institución, deberán presentar certificado de que dichos medicamentos se encuentran registrados y/o se comercialicen en cualquiera de los siguientes países: Estados Unidos (FDA), Canadá (Health Canadá), Japón (MHLW), Suiza (Swissmedic), y países miembros de la Comunidad Económica Europea que se encuentran registrados ante la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) o que cuentan con Reconocimiento Mutuo en alguno de los estados miembros de referencia de la Comunidad Económica Europea. Estos países se consideran como de referencia debido a que tienen altos estándares en la regulación de medicamentos.
7. Todo certificado requerido emitido por una Autoridad Reguladora de Medicamentos en el exterior, deberá presentarse debidamente actualizado, debe tener las firmas de autoridades en salud debidamente autenticadas, según lo exige la legislación costarricense, además de completar la cadena de legalización consular de nuestro país y ratificado por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Costa Rica y/o apostillada por el Estado que lo emite. Los documentos oficiales tendrán la validez que les otorgue la Autoridad Reguladora del país donde se emite. En los casos en los que no se indique la vigencia, esta será de 2 años para los efectos del trámite de registro a partir de la fecha de emisión. Asimismo, toda la información debe ser coincidente. Todo documento debe presentarse en idioma español y si está en otro idioma debe adjuntarse la traducción oficial del documento original al español.
8. Cuando un oferente en un proceso previo le ha vendido a la Institución el mismo medicamento y del mismo laboratorio fabricante AL MENOS POR UN AÑO CALENDARIO EN LOS ÚLTIMOS CINCO AÑOS, podrá presentar al AREA DE REGISTRO DE OFERENTES una solicitud de exención de la presentación de los requisitos indicados para el **Grupo de Medicamentos (Grupo 1) de origen biológico**, bajo un argumento de comprobada experiencia clínica y seguridad en el uso clínico a nivel institucional con el detalle de las ventas (en unidades) realizadas a la CCSS, a nivel local y al nivel central. Tal solicitud debe adjuntar: 1. certificado de las reacciones adversas notificadas por el uso clínico del medicamento durante los 5 años previos, emitido por el Centro Nacional de Farmacovigilancia de Ministerio de Salud. 2. certificación de libre venta del medicamento o certificado de producto farmacéutico en el país de origen del laboratorio fabricante, emitido por la Máxima Agencia de Regulación de Medicamentos, el cual deberá estar vigente al momento de la entrega de la documentación.
No obstante, bajo ese argumento, la Institución –luego del respectivo análisis realizado por las instancias técnicas- se reserva TODO EL DERECHO de solicitar (cuando técnicamente se considere conveniente para el resguardo del interés público) cualquiera de las certificaciones indicadas para el **Grupo de Medicamentos (Grupo 1) de origen biológico**, con el fin de garantizar que el producto que se pretende



registrar en el Registro de Oferentes o vender a la Institución, siga siendo EFECTIVO Y SEGURO para los pacientes.

GRUPO 2: MEDICAMENTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO, QUE UTILIZAN EN SU PROCESO DE MANUFACTURA, MATERIA PRIMA PROVENIENTE DE HEMODERIVADOS (POR EJEMPLO EL PLASMA HUMANO) HUMANOS:

- Código 1-10-44-3098 Albúmina humana del 20 al 25%. Solución inyectable. Frasco ampolla con 50 mL.
- Código 1-10-44-4035 Inmunoglobulina I.V. 2,5 g (50 mg/mL) (de proteína) o 5,0 g (50 mg/mL) (de proteína). Inyectable. Solución estéril para infusión IV. Frasco ampolla con 50 mL o 100 mL respectivamente o Inmunoglobulina IV 2,5 g (de proteína) o 3,0 g (de proteína) o 6,0 g (de proteína). Inyectable. Polvo liofilizado para inyección para infusión IV. Con diluyente adjunto. Frasco ampolla o Inmunoglobulina IV 2,5 g (de proteína) / 25 mL o 5,0 g (de proteína) / 50 mL. Inyectable. Solución estéril para infusión IV. Frasco ampolla. No menos del 90% de la proteína es IgG. No contiene preservantes. Puede contener agentes estabilizantes. El polvo debe acompañarse de su diluyente.
- Código 1-10-44-4030 Inmunoglobulina tetánica (Humana) 250 unidades. Solución estéril inyectable. Frascos ampolla con 1 mL a 5 mL o jeringas prellenadas con 1 mL.
- Código 1-10-44-3980 Inmunoglobulina Rho (D), 250 µg a 300 µg de proteína. Inyectable, solución estéril para inyección. Frasco ampolla con 1 mL o 2 mL o Inmunoglobulina Rho (D), 250 µg a 300 µg de proteína. Inyectable. Jeringas prellenadas con 1 mL o Inmunoglobulina Rho (D), 250 µg a 300 µg de proteína. Polvo liofilizado estéril para inyección. Frasco ampolla. Con diluyente adjunto (agua estéril para inyección o solución de cloruro de sodio al 0,9% estéril para inyección). No menos del 90% es IgG.
- Código 1-10-12-3990: Factor VIII (Factor Antihemofílico Humano) 250 unidades a 300 unidades. Polvo liofilizado estéril con diluyente y equipo para inyección. Frasco ampolla de 5 mL o 10 mL.
- Código 1-10-12-4000: Factor VIII (Factor Antihemofílico Humano) 500 unidades a 600 unidades. Polvo liofilizado estéril con diluyente y equipo para inyección. Frasco ampolla con 5 mL o Frasco ampolla con 10 mL o Frasco ampolla con 20 mL.
- Código 1-10-12-3820: Complejo de Factor IX (Humano) (Concentrado de complejo de Protrombina) 500 a 600 unidades. Concentrado liofilizado estéril con diluyente y equipo para inyección. Frasco ampolla con 5 mL o Frasco ampolla con 20 mL o Frasco ampolla con 30 mL.
- Código 1-10-12-3995 COMPLEJO COAGULANTE ANTI-INHIBIDOR 500 U. Polvo liofilizado estéril. Frasco Ampolla, Con diluyente, Set y Equipo para infusión.

Los requisitos aplican a cualquier otra presentación del medicamento que se encuentre en el mismo código del medicamento correspondiente.

En este segundo Grupo de Medicamentos (Grupo 2) de origen biológico, el oferente debe presentar los siguientes requisitos:

1. Se exige de presentar los requisitos enlistados para el Grupo de Medicamentos (Grupo 2) de origen biológico, al medicamento que cuente con el Certificado de Registro Sanitario de Medicamento emitido por el Ministerio de Salud de Costa Rica. Dicha certificación debe adjuntar documento oficial emitido por el Ministerio de Salud de Costa Rica en el cual conste que el registro vigente para ese



medicamento cumple con todos los lineamientos vigentes establecidos en el Decreto Ejecutivo No. 37006-S, publicado en La Gaceta No. 59 del jueves 22 de marzo de 2012, **“Reglamento de Inscripción y Control de Medicamento Biológicos”**. En caso de que el producto cuente con Certificado de Registro Sanitario de Medicamento vigente al momento del proceso de compra y no cumpla con el Decreto Ejecutivo No. 37006-S deberá presentar las certificaciones indicadas para el **Grupo de Medicamentos (Grupo 2) de origen biológico**.

2. Adjuntar la fórmula cualitativa-cuantitativa completa con los excipientes usados y los rangos permitidos de sustancias relacionadas.
3. Debe cumplir con las Especificaciones de Calidad indicadas en cada ficha técnica correspondiente de cada medicamento.
4. Deben cumplir con toda la reglamentación solicitada por el Ministerio de Salud de CR y todo lo solicitado por el Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos de la CCSS en materia de hemoderivados.
5. Todos aquellos proveedores de medicamentos biológicos o biotecnológicos que requieran precalificarse ante el Registro de Proveedores u ofertar sus productos a la Institución, deberán presentar certificado de que dichos medicamentos se encuentran registrados y/o se comercialicen en cualquiera de los siguientes países: Estados Unidos (FDA), Canadá (Health Canadá), Japón (MHLW), Suiza (Swissmedic), y países miembros de la Comunidad Económica Europea que se encuentran registrados ante la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) o que cuentan con Reconocimiento Mutuo en alguno de los estados miembros de referencia de la Comunidad Económica Europea. Estos países se consideran de referencia debido a que tienen altos estándares en la regulación de medicamentos.
6. Todo certificado requerido emitido por una Autoridad Reguladora de Medicamentos en el exterior, deberá presentarse debidamente actualizado, debe tener las firmas de autoridades en salud debidamente autenticadas, según lo exige la legislación costarricense, además de completar la cadena de legalización consular de nuestro país y ratificado por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Costa Rica y/o apostillada por el Estado que lo emite. Los documentos oficiales tendrán la validez que les otorgue la Autoridad Reguladora del país donde se emite. En los casos en los que no se indique la vigencia, esta será de 2 años para los efectos del trámite de registro a partir de la fecha de emisión. Asimismo, toda la información debe ser coincidente. Todo documento debe presentarse en idioma español y si está en otro idioma debe adjuntarse la traducción oficial del documento original al español.
7. Cuando un oferente en un proceso previo le ha vendido a la Institución el mismo medicamento y del mismo laboratorio fabricante AL MENOS POR UN AÑO CALENDARIO EN LOS ÚLTIMOS CINCO AÑOS, podrá presentar al AREA DE REGISTRO DE OFERENTES una solicitud de exención de la presentación de los requisitos indicados para el Grupo de Medicamentos (Grupo 2) de origen biológico, bajo un argumento de comprobada experiencia clínica y seguridad en el uso clínico a nivel institucional con el detalle de las ventas (en unidades) realizadas a la CCSS, a nivel local y al nivel central. Tal solicitud debe adjuntar: 1. certificado de las reacciones adversas notificadas por el uso clínico del medicamento durante los 5 años previos, emitido por el Centro Nacional de Farmacovigilancia de Ministerio de Salud. 2. certificación de libre venta del medicamento o certificado de producto farmacéutico en el país de origen del laboratorio fabricante, emitido por la Máxima Agencia de Regulación de Medicamentos, el cual deberá estar vigente al momento de la entrega de la documentación.
No obstante, bajo ese argumento, la Institución –luego del respectivo análisis realizado por las instancias técnicas- se reserva TODO EL DERECHO de solicitar (cuando técnicamente se considere conveniente para el resguardo del interés público) cualquiera de las certificaciones indicadas para el



Grupo de Medicamentos (Grupo 2) de origen biológico, con el fin de garantizar que el producto que se pretende registrar en el Registro de Oferentes o vender a la Institución, siga siendo EFECTIVO Y SEGURO para los pacientes.

8. El laboratorio fabricante debe garantizar que el plasma humano utilizado como materia prima en la manufactura de cada uno de los medicamentos biológicos, debe proceder de seres humanos sanos y el mismo exento en su totalidad de virus o de otros patógenos, debe cumplir con los lineamientos vigentes establecidos en el Decreto de Hemoderivados N° 19981-S del 3 de octubre de 1990.

Estos requisitos son de acatamiento obligatorio para cualquier nuevo medicamento biotecnológico o biológico del grupo 1 o del grupo 2 que se incluya en la LOM.

Esta modificación rige a partir de su publicación en el diario oficial la Gaceta

PD: Cualquier consulta de ámbito técnico, favor comunicarse a los números 2539-0000 ext. 8601-8602
Dirección de. Farmacoepidemiología