



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

“Sometimientto en El Salvador del expediente de Registro Sanitario de un producto hemoderivado cumpliendo el nuevo Reglamento especial para el Reconocimiento de Medicamentos Extranjeros ante la aplicación del Reglamento Técnico Centroamericano”

**TESINA**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGA**

PRESENTA:

**VANESSA HERNÁNDEZ LÓPEZ**



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

**2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO:**

**Presidente:** ELSA FLORES MARROQUÍN

**Vocal:** DAVID BRAVO LEAL

**Secretario:** ADRIANA RAMÍREZ MORENO

**1er Suplente:** MIRIAM ISABEL SERRANO ANDRADE

**2do Suplente:** CARLOS JASSO MARTÍNEZ

Sitio donde se desarrolló el tema:

**CSL Behring, S.A. de C.V.**

Departamento de Asuntos Regulatorios LATAM

Torre Esmeralda II Blvd. Manuel Ávila Camacho No. 36 Piso 14

Col. Lomas de Chapultepec, Ciudad de México.

**ASESOR DEL TEMA:**

M. EN TF. ADRIANA RAMÍREZ MORENO

---

FIRMA

**SUSTENTANTE**

VANESSA HERNÁNDEZ LÓPEZ

---

FIRMA

## ÍNDICE

<b>1. OBJETIVO</b> .....	<b>1</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
2.1 Descripción del Concentrado de Complejo de Protrombina Humano .....	2
2.1.1 Beriplex™ P/N: Resumen del medicamento .....	2
2.1.2 Composición .....	3
2.1.3 Indicaciones terapéuticas .....	3
2.1.4 Propiedades farmacológicas .....	4
2.1.5 Contraindicaciones .....	5
2.1.6 Reacciones adversas .....	6
2.1.7 Vida útil y conservación .....	6
2.1.8 Seguridad viral.....	6
2.1.9 Contenido del empaque .....	7
2.2 Legislación de la República de El Salvador .....	8
2.2.1 Constitución de la República de El Salvador (1983).....	8
2.2.2 Ley de Medicamentos .....	8
2.2.2.1 Registro Sanitario .....	9
2.2.2.2 Dirección Nacional de Medicamentos.....	10
2.2.3 Reglamento General de la Ley de Medicamentos .....	10
2.2.4 Reglamento Especial para el Reconocimiento de Registros Sanitarios Extranjeros .....	11
2.2.4.1 Proceso de Registro Sanitario .....	13
2.2.4.2 Certificado de Registro Sanitario .....	14
2.3 Legislación Europea.....	14
2.3.1 Procedimientos para Registro Sanitario en la Unión Europea.....	14
2.3.1.1 Procedimiento Nacional.....	15
2.3.1.1.1 Instituto Paul Ehrlich.....	15
2.3.1.1.1.1 Certificado de Registro Sanitario PEI .....	16

2.3.1.2 Procedimiento Centralizado .....	16
2.3.1.3 Procedimiento de Reconocimiento Mutuo .....	17
2.3.1.4 Procedimiento descentralizado .....	17
2.3.2 Conferencia Internacional de Armonización .....	18
2.3.2.1 Dossier .....	19
2.3.2.2 Lineamientos ICH sobre Calidad .....	19
2.3.2.3 Lineamientos ICH sobre Estabilidades .....	19
2.3.2.4 Lineamientos ICH sobre Validación de Métodos Analíticos .....	20
2.3.2.5 Lineamientos ICH sobre Especificaciones .....	21
2.3.3 Unión Europea.....	21
2.3.3.1 Agencia Europea de Medicamentos .....	21
2.3.3.1.1 Medicamentos Biológicos .....	22
2.3.3.1.2 Medicamentos derivados del plasma .....	23
2.3.3.1.3 Expediente Maestro del Plasma .....	23
2.3.3.1.4 Lineamientos sobre Plasma.....	23
2.3.3.1.5 Resumen de las Características del Producto .....	24
2.3.3.1.6 Farmacopea Europea.....	25
2.3.3.1.6.1 Monografía .....	25
2.4 Homologación en Centroamérica .....	26
2.4.1 Sistema de Integración Centroamericano .....	26
2.4.2 Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica .....	27
2.4.3 Reglamento Técnico Centroamericano .....	28
2.4.3.1 RTCA 11.03.59.11. Requisitos de registro sanitario .....	28
2.4.3.2 RTCA 11.01.04:10. Estudios de Estabilidad.....	28
2.4.3.3 RTCA 11.03.39: 06. Validación de Métodos analíticos .....	28
2.4.3.4 RTCA 11.01.02:04. Etiquetado de productos farmacéuticos ..	29

2.4.3.5 RTCA 11.03.42:07. Buenas prácticas de manufactura .....	29
2.4.3.6 RTCA 11.03.47:07. Verificación de la calidad .....	29
2.4.4 Consejo de Ministerios de Integración Económica .....	29
2.4.4.1 Resolución No.93-2002 .....	30
2.5 Documentación Legal Internacional .....	30
2.5.1 Carta de Representación .....	30
2.5.1.1 CSL Behring GmbH.....	30
2.5.1.2 Droguería Americana .....	31
2.5.2 Certificado de Producto Farmacéutico .....	31
2.5.3 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación. ....	31
2.5.4 Apostilla. Convenio de la Haya.....	32
<b>3. PROCEDIMIENTO .....</b>	<b>33</b>
3.1 Certificado de Registro Sanitario Extranjero y sus renovaciones.....	33
3.2 Formato de formulario firmado por el solicitante del titular de registro sanitario ..	33
3.3 Poder o Nombramiento a favor del Químico Farmacéutico responsable .....	33
3.4 CPP .....	34
3.5 GMP del fabricante, CSL Behring Alemania .....	34
3.6 Fórmula cuali-cuantitativa completa firmada en original .....	35
3.7 Certificado de análisis de producto terminado .....	35
3.8 Estudio de Estabilidad para zona climática IV .....	35
3.9 Monografía química de los principios activos (Ph.Eur) .....	37
3.10 Proyecto de etiquetado del empaque.....	37
3.11 Métodos de análisis del producto terminado y sus validaciones .....	37
3.12 Información técnica científica .....	38
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>38</b>
4.1 Sometimiento de solicitud de registro sanitario ante la DNM de Beriplex™ P/N 250 UI ..	40
4.1.1 Resultado de la Revisión por parte de la DNM respecto a Beriplex™ P/N 250 UI. Solicitud de información adicional .....	41

4.1.2 Certificado de Registro Sanitario de Beriplex™ P/N 250 UI .....	44
4.2 Sometimiento de solicitud de registro sanitario ante la DNM de Beriplex™ P/N 500 .....	46
4.2.1 Resultado de la Revisión por parte de la DNM respecto a Beriplex™ P/N 500 UI. Solicitud de información adicional .....	47
4.2.2 Certificado de Registro Sanitario de Beriplex™ P/N 500 UI .....	49
4.3 Sometimiento de solicitud de registro sanitario ante la DNM de Beriplex™ P/N 1000 .....	51
4.3.1 Resultado de la Revisión por parte de la DNM respecto a Beriplex™ P/N 1000 UI. Solicitud de información adicional .....	52
4.3.2 Certificado de Registro Sanitario de Beriplex™ P/N 1000 UI .....	54
<b>5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....</b>	<b>56</b>
5.1 Armado y sometimiento de los Expedientes para Registro Sanitario .....	56
5.2 Información complementaria a solicitud de la DNM .....	60
5.3 Homologación de requisitos de Registro Sanitario en Centroamérica .....	60
5.4 Obtención de Registro Sanitario de Beriplex™ P/N en El Salvador .....	62
<b>6. CONCLUSIÓN .....</b>	<b>63</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>64</b>
<b>8. APÉNDICE .....</b>	<b>71</b>

## 1. OBJETIVO

- El sometimiento y obtención del registro sanitario de las tres presentaciones de un medicamento hemoderivado en El Salvador, mediante el nuevo Reglamento Especial para el Reconocimiento de Medicamentos Extranjeros ante la implementación del Reglamento Técnico Centroamericano.

## 2. INTRODUCCIÓN

El registro sanitario de un medicamento es una autorización sanitaria que asegura que el medicamento a comercializar cumple con los requisitos de calidad, eficacia y seguridad.

En El Salvador la autoridad sanitaria encargada del otorgamiento de registro sanitario es la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), creada a partir de la Ley de Medicamentos, que tiene como objeto garantizar la institucionalidad que permita asegurar el acceso, registro, calidad, disponibilidad, eficiencia y seguridad de los medicamentos y productos cosméticos para la población y propiciar el mejor precio para el usuario público y privado así como su uso racional.

Beriplex™ P/N, es un medicamento cuyo principio activo es el concentrado de complejo de protrombina humano, indicado para el tratamiento de sangrados y deficiencia de los factores de la coagulación contenidos en éste. El registro de Beriplex™ P/N, beneficiará a la población salvadoreña, así como a los países que integran el Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica (COMISCA).



## 2.1 Descripción del Concentrado de Complejo de Protrombina Humano<sup>(1)</sup>

Es la fracción proteica estéril del plasma que contiene al factor IX de la coagulación humana junto con cantidades variables de los factores II, VII y X de la coagulación humana; la presencia y proporción de estos factores adicionales, depende del método de fraccionamiento del plasma.

La preparación puede contener excipientes como estabilizadores, heparina y antitrombina.

El método de fabricación está diseñado para mantener la integridad funcional de los factores de coagulación relevantes que contiene y para minimizar la activación de cualquiera de los factores (para minimizar el potencial de trombogenicidad). Incluye pasos para remover o inactivar agentes infecciosos conocidos y virus.

La fracción del Complejo de Protrombina se presenta como un polvo liofilizado que se disuelve en agua para inyección.

### 2.1.1 Beriplex™ P/N: Resumen del medicamento<sup>(1)</sup>

Tabla 1. Resumen Beriplex™ P/N.

<b>Principio activo</b>	Concentrado de Complejo de Protrombina Humano: Factores de la coagulación sanguínea II, VII, IX y X; Proteína C y Proteína S.
<b>Grupo farmacoterapéutico</b>	Antihemorrágicos, factores de la coagulación sanguínea II, VII, IX y X en combinación.
<b>Fabricante</b>	CSL Behring GmbH Emil-von Behring-Strasse 76. 35041 Marburgo, Alemania
<b>Nombre comercial:</b>	Beriplex™ P/N 250 Beriplex™ P/N 500 Beriplex™ P/N 1000

## 2.1.2 Composición<sup>(1)</sup>

Tabla 2. Composición cuali-cuantitativa Beriplex™ P/N.

<b>Nombre de los principios activos</b>	<b>Contenido después de la reconstitución (UI/mL)</b>	<b>Beriplex™ P/N 250 contenido por vial (UI)</b>	<b>Beriplex™ P/N 500 contenido por vial (UI)</b>	<b>Beriplex™ P/N 1000 contenido por vial (UI)</b>
<b>Principios activos</b>				
Factor II de la coagulación humana	20 – 48	200 – 480	400 – 960	800 – 1920
Factor VII de la coagulación humana	10 – 25	100 – 250	200 – 500	400 – 1000
Factor IX de la coagulación humana	20 – 31	200 – 310	400 – 620	800 – 1240
Factor X de la coagulación humana	22 – 60	220 – 600	440 – 1200	880 – 2400
<b>Principios activos adicionales</b>				
Proteína C	15 – 45	150 – 450	300 – 900	600 – 1800
Proteína S	12 – 38	120 – 380	240 – 760	480 – 1520

## 2.1.3 Indicaciones terapéuticas<sup>(1)</sup>

- Tratamiento y profilaxis preoperatorio de sangrados en deficiencia adquirida de los factores de coagulación del Complejo de Protrombina, tales como deficiencia

provocada por tratamiento con antagonistas de la vitamina K, o en caso de sobredosis de antagonistas de la vitamina K (p. ej. cumarina), cuando se requiere una rápida corrección de la deficiencia.

- Tratamiento y profilaxis preoperatorio de sangrados en deficiencia congénita de cualquiera de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K cuando no hay disponibilidad de productos purificados específicos del factor de coagulación.

#### **2.1.4 Propiedades farmacológicas<sup>(1)</sup>**

Beriplex™ P/N es un medicamento utilizado para corregir la coagulación, cuyo principio activo se compone por los factores de coagulación II, VII, IX y X, que son sintetizados en el hígado con el auxilio de la vitamina K, y que son comúnmente llamados el Complejo de Protrombina además contiene los inhibidores de coagulación también dependientes de la vitamina K, Proteína C y Proteína S, necesarios para restablecer rápidamente la hemostasia en una emergencia por hemorragia.

El factor VII es el zimógeno de la proteasa serina activa del factor VIIa mediante el cual se inicia la vía extrínseca de la coagulación de la sangre.

El complejo [factor tisular – factor VIIa] activa a los factores de coagulación IX y X, mediante los cuales se forman el factor IXa y Xa. Con la activación adicional de la cascada de coagulación, la protrombina (factor II) se activa y se transforma a trombina. Mediante la acción de la trombina, el fibrinógeno se convierte a fibrina, que resulta en la formación de coágulos. La generación normal de la trombina también es de vital importancia para la función plaquetaria como parte de la hemostasis primaria.

La deficiencia grave aislada de factor VII lleva a una formación reducida de trombina y una tendencia de sangrado debido a un deterioro en la formación de fibrina y hemostasis primaria deteriorada. La deficiencia aislada de factor IX es una de las hemofilias clásicas (Hemofilia B). La deficiencia aislada de factor II o factor X es muy rara, pero cuando son graves producen una tendencia de sangrado similar a aquella observada en la hemofilia clásica.

Los ingredientes adicionales, los inhibidores de la coagulación Proteína C y Proteína S, también son sintetizados en el hígado. La actividad biológica de la Proteína C es reforzada por el cofactor Proteína S.

La Proteína C activada inhibe la coagulación mediante la inactivación de los factores de coagulación Va y VIIIa. La Proteína S, como cofactor de la Proteína C, apoya la inactivación de la coagulación. La deficiencia de Proteína C se asocia con un aumento de riesgo de trombosis.

La deficiencia adquirida de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K ocurre durante el tratamiento con antagonistas de vitamina K. Si la deficiencia se torna grave, resulta en una grave tendencia de sangrado, caracterizada por sangrados retroperitoneales o cerebrales en lugar de hemorragia de músculos y articulaciones. La insuficiencia hepática grave también resulta en niveles marcadamente reducidos de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K y una tendencia de sangrado clínicamente relevante. Sin embargo, esto es a menudo complejo debido a la presencia simultánea de coagulación intravascular de bajo grado, bajos niveles de plaquetas, deficiencia de inhibidores de coagulación y fibrinólisis alterada.

La administración de Complejo de Protrombina Humano proporciona un aumento en el plasma de niveles de factores de coagulación dependientes de la vitamina K, y pueden corregir de manera temporal el defecto de coagulación de pacientes con deficiencia de uno o varios de estos factores.

### **2.1.5 Contraindicaciones<sup>(1)</sup>**

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes (albúmina humana, antitrombina III humana, cloruro de sodio, citrato de sodio, ácido clorhídrico (HCl) o hidróxido de sodio (NaOH)).
- En caso de coagulación intravascular diseminada, las preparaciones de Complejo de Protrombina sólo deben administrarse después de terminado el estado de consumo.
- Historial conocido de trombocitopenia inducida por heparina

### **2.1.6 Reacciones adversas<sup>(1)</sup>**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

Muy raramente se han observado reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, mismas que incluyen reacciones anafilácticas severas. La terapia de remplazo puede conducir a la formación de anticuerpos en la circulación que inhiban a uno o más factores del Complejo de Protrombina Humano. Si dichos inhibidores estuvieran presentes, la condición se manifestará como una respuesta clínica escasa. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia para buscar asesoría. Se han observado reacciones anafilácticas en pacientes con anticuerpos a los factores contenidos en Beriplex™. Comúnmente se ha observado un incremento en la temperatura corporal. Existe el riesgo de episodios tromboembólicos después de la administración del Complejo de Protrombina Humano.

### **2.1.7 Vida útil y conservación<sup>(1)</sup>**

3 años. Conservar en refrigeración entre 2 °C y 8 °C. No congelar.

### **2.1.8 Seguridad viral<sup>(1)</sup>**

Las medidas estándares para evitar infecciones resultado del uso de productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donadores, el análisis de donaciones individuales y pools de plasma con marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación/remoción de virus. A pesar de esto, cuando se administran productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humanos no puede excluirse por completo la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también es válido para virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para los virus encapsulados, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la Hepatitis C (VHC) y los virus no encapsulados de la hepatitis A y el parvovirus B19. Deberá considerarse la vacunación adecuada (hepatitis A y B) en pacientes que

reciban de manera frecuente/repetida productos de Complejo de Protrombina derivados de plasma humano.

Como parte del programa de farmacovigilancia, se recomienda que cada vez que se administre Beriplex™ a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto, a fin de establecer un vínculo entre el paciente y el lote de producto.

### 2.1.9 Contenido del empaque<sup>(1)</sup>

- Polvo: Vial para inyectable de vidrio incoloro (Tipo II), sellado con tapón de goma para perfusión libre de látex (goma de bromobutilo), casquillo de aluminio y retapa desprendible de plástico.
- Disolvente: 10 ml de agua inyectable en un vial de vidrio incoloro (Tipo I) para inyectables, sellado con tapón de goma para perfusión libre de látex (goma de clorobutilo), casquillo de aluminio y retapa desprendible de plástico.
- Dispositivo para la inyección: 1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20.



Imagen 1. Contenido de Beriplex™ P/N 500 <sup>(2)</sup>

## **2.2 LEGISLACIÓN DE LA REPÚBLICA DE EL SALVADOR**

### **2.2.1 Constitución de la República de El Salvador (1983) <sup>(3)</sup>**

#### **Decreto N° 38**

De conformidad con el artículo 1 de la Constitución de la República de El Salvador, se reconoce a la persona humana como el origen y el fin de la actividad del Estado, que está organizado para la consecución de la justicia, de la seguridad jurídica y del bien común; en consecuencia, es obligación del Estado asegurar a los habitantes de la República, el goce de la libertad, la salud, la cultura, el bienestar económico y la justicia Social.

El artículo 69 de la Constitución de la República establece que el estado proveerá los recursos necesarios e indispensables para el control permanente de la calidad de los productos químicos, farmacéuticos y veterinarios, por medio de organismos de vigilancia

Que en cumplimiento de lo anterior fue necesario crear una entidad responsable para el control permanente de la calidad de los medicamentos, la fabricación, importación, exportación, distribución, transporte, almacenamiento, suministro, comercialización, prescripción, dispensación, adquisición, promoción, publicidad y uso racional de medicamentos. Por lo que se creó la Ley de Medicamentos, para actualizar y fortalecer el marco legal que regule los medicamentos.

### **2.2.2 Ley de Medicamentos <sup>(4)</sup>**

#### **Decreto N° 1008**

Mediante Decreto Legislativo N° 1008, de fecha 22 de febrero de 2012, publicado en el Diario Oficial N° 43, Tomo N° 394, del 2 de marzo del mismo año, se emitió la Ley de Medicamentos.

Según el artículo 1, la Ley tiene como objeto, garantizar la institucionalidad que permita asegurar la accesibilidad, registro, calidad, disponibilidad, eficiencia y seguridad de los medicamentos y productos cosméticos para la población y propiciar el mejor precio para el usuario público y privado; así como su uso racional.

El artículo 2 menciona que la presente Ley se aplicará a todas las instituciones públicas y autónomas, y a todas las personas naturales y jurídicas privadas que se dediquen permanente u ocasionalmente a la investigación y desarrollo, fabricación, importación, exportación, distribución, transporte, almacenamiento, comercialización, prescripción, dispensación, evaluación e información de medicamentos y productos cosméticos de uso terapéutico

En el artículo 3 de esta Ley se crea la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), como una entidad autónoma de derecho y de utilidad pública, de carácter técnico, de duración indefinida, con plena autonomía en el ejercicio de sus funciones, tanto en lo financiero como en lo administrativo y presupuestario; el cual será la autoridad competente para la aplicación de la presente Ley.

Para la solicitud de inscripción de nuevo registro todos los productos deben asegurar calidad, eficacia y seguridad.

#### **2.2.2.1 Registro Sanitario <sup>(4)</sup>**

La Ley lo define como el proceso técnico legal que asegura que el medicamento a comercializar cumple con los requisitos de calidad, eficacia y seguridad, el cual culmina con la obtención de una certificación sanitaria para la autorización de la comercialización la cual es emitida por la autoridad competente.

Según la Ley de Medicamentos en su artículo 29, toda persona natural o jurídica podrá fabricar, importar, exportar, distribuir, comercializar, almacenar, transportar, dispensar, prescribir, experimentar o promocionar medicamentos, materias primas o insumos



médicos, previa autorización de la DNM. Los requisitos para la obtención del registro serán consignados en su respectivo reglamento.

El artículo 34 establece que la autorización de comercialización de medicamentos tendrá una duración de cinco años y debe renovarse, previa evaluación de los criterios mencionados en el artículo anterior.

#### **2.2.2.2 Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) <sup>(4)</sup>**

El artículo 6 de la Ley de Medicamentos establece las atribuciones y deberes de la DNM, entre los cuales se encuentran:

- Autorizar la apertura y funcionamiento de todo tipo de establecimiento que se dedique permanente u ocasionalmente a las actividades descritas en el artículo 2 de la presente Ley;
- Autorizar la inscripción, importación, fabricación y expendio de especialidades Químico-Farmacéuticas, suplementos vitamínicos, productos naturales y otros productos o sustancias que ofrezcan una acción terapéutica fabricadas en el país o en el extranjero y que cumplan los requisitos establecidos en el Reglamento de la presente Ley;
- Cancelar las autorizaciones concedidas para el expendio de especialidades, productos oficinales y cosméticos, cuando se comprobare que éstas constituyen un peligro para la salud;
- Garantizar todo el proceso de control de calidad de los medicamentos;
- Velar por el cumplimiento de la Ley de Medicamentos; entre otras.

#### **2.2.3 Reglamento General de la Ley de Medicamentos <sup>(5)</sup>**

##### **Decreto N° 245**

El artículo 30 de la Ley de Medicamentos hace mención de la existencia del Reglamento General de la Ley de Medicamentos, el cual se volvió indispensable crear para garantizar una efectiva implementación de la Ley y en el cual, en su artículo 20 se

establecen los requisitos y documentos para obtener el registro sanitario de un medicamento.

#### **2.2.4 Reglamento Especial para el Reconocimiento de Registros Sanitarios Extranjeros <sup>(6)</sup>**

##### **Decreto N° 34**

Priorizando los intereses de la salud pública, la DNM consideró necesario en El Salvador, emitir un Reglamento Especial, con el objetivo de dar un reconocimiento a los registros sanitarios extranjeros que ya han tenido un proceso de calidad semejante a los establecidos en el país; mediante el cual se les aseguró un procedimiento de registro certero, esto permite la agilización del trámite y la obtención del registro sanitario en un tiempo menor, comparado con el proceso regular.

De acuerdo al Art. 1, la DNM podrá reconocer de manera oficial los registros sanitarios otorgados por autoridades sanitarias de países cuyas agencias reguladoras de medicamentos que cuenten con certificación de “Autoridad Regulatoria Nacional de Referencia (ARN)” de nivel IV por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), es decir, Argentina (ANMAT), Brasil (ANVISA), Cuba (CECMED), Colombia (INVIMA) y México (COFEPRIS); así como aquellos registros sanitarios otorgados por autoridades sanitarias de los Estados Unidos de Norteamérica, Canadá, Australia, Suiza, Japón y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Sin embargo, para los medicamentos biotecnológicos o biosimilares y, productos biológicos, se otorgará el registro respectivo, siempre y cuando hayan sido registrados por estos mismos países y que dichos países dispongan de reglamentación específica para éstos.

Una vez presentados los requisitos señalados en el artículo 20 del Reglamento General de la Ley de Medicamentos y el registro sanitario extranjero, se procederá al análisis técnico documental de los mismos, para lo cual la DNM dispondrá del término de diez días hábiles, a partir de la recepción de la solicitud para la emisión de la licencia.

El Art. 2 del Reglamento establece que si del análisis técnico se encontrasen observaciones, se notificará por una sola vez al interesado. El solicitante dispondrá del término de ocho días hábiles contados a partir de la fecha de notificación, para subsanar las observaciones relativas a la solicitud y sus anexos; si dentro del término señalado anteriormente, el solicitante no lo hiciera o lo hiciera en forma indebida, la Dirección, en el término de cinco días hábiles contados a partir de la fecha de presentación del documento o del vencimiento del término señalado, según el caso, declarará caducada la solicitud y notificará al solicitante para que retire la documentación dentro de los quince días siguientes a la notificación de ese acto administrativo.

Una vez que el informe técnico documental es favorable, y/o las prevenciones se hayan superado satisfactoriamente, el expediente se enviará a sesión de Junta Directiva para su ratificación. La Dirección, le asignará el número de registro sanitario de acuerdo a lo establecido por la ley.

La lista de requisitos descrita en el Reglamento es como sigue:

- 1 Fotocopia del registro sanitario emitido por la autoridad de origen (PEI) y sus subsecuentes renovaciones
- 2 Formato de formulario firmado por el solicitante del titular de registro sanitario
- 3 Poder o Nombramiento a favor del Químico Farmacéutico responsable en original o copia certificada
- 4 CPP según OMS apostillado
- 5 GMP del fabricante apostillado
- 6 Fórmula cuali-cuantitativa completa firmada en original

- 7 Certificado de análisis de producto terminado firmado por el laboratorio de control de calidad del fabricante
- 8 Estudio de estabilidad para zona climática IV
- 9 Monografía química de los principios activos (Ph.Eur.)
- 10 Proyecto de etiquetado del empaque primario y secundario
- 11 Métodos de análisis del producto terminado y sus validaciones
- 12 Información técnica científica (especificaciones, proceso de manufactura, controles en proceso, estudios clínicos)
- 13 Ejemplar de inserto, prospecto o instructivo

#### **2.2.4.1 Proceso de Registro Sanitario <sup>(7,8)</sup>**

De acuerdo a las Guías del Usuario para la Inscripción de Nuevos Registros disponibles en la página web de la DNM, el proceso de registro sanitario consiste en:

##### **I. Presentación del expediente de registro y comprobante de pago**

El usuario presentará el expediente con la documentación solicitada según el orden del formulario para solicitud de inscripción y el comprobante de pago según el Decreto Legislativo No. 417, el cual establece los montos por derechos por servicios y licencias para los establecimientos de salud aplicables en la DNM.

##### **II. Revisión técnica por analistas**

La revisión técnica del expediente de registro puede resultar en las siguientes posibilidades:

- a) **FAVORABLE:** Se cumplan los requisitos señalados en el Reglamento correspondiente.

- b) OBSERVADO: Los expedientes que se encuentren con deficiencias en su documentación o se les indique hacer correcciones en su contenido, serán notificados.
- c) DESFAVORABLE: Cuando no se cumplan los requisitos señalados en el Reglamento correspondiente.

### III. Emisión de la Licencia de Registro Sanitario

Una vez el expediente esté favorable y aprobado, se procederá a la elaboración de la Licencia del producto de conformidad al Art. 21 del Reglamento General de la Ley de Medicamentos y el usuario para retirar dicho Registro Sanitario, deberá pagar los derechos correspondientes conforme el Decreto Legislativo No. 417.

#### **2.2.4.2 Certificado de Registro Sanitario <sup>(7,8)</sup>**

El certificado de registro sanitario es otorgado por la DNM por medio del Director Ejecutivo.

Dicho certificado cuenta con los siguientes datos:

Nombre comercial, concentración, composición, indicaciones terapéuticas, condición de venta, fabricante, y vida útil autorizada y vigencia del registro sanitario.

## **2.3 Legislación Europea**

### **2.3.1 Procedimientos para Registro Sanitario en la Unión Europea (UE) <sup>(9)</sup>**

Existen varios procedimientos disponibles para obtener la autorización de comercialización de medicamentos en países de la UE. El tipo de procedimiento para autorización de comercialización a utilizar depende del medicamento en sí y de si la compañía farmacéutica desea comercializarlo:

- Sólo en un país,
- en varios Estados miembros de la UE o del Espacio Económico Europeo,

- en toda la UE o de todo el Espacio Económico Europeo.

Los medicamentos pueden ser autorizados a través de los siguientes procedimientos:

- Procedimiento nacional
- Procedimientos Europeos para autorización de comercialización:
  - Procedimiento centralizado
  - Procedimiento de Reconocimiento Mutuo
  - Procedimiento descentralizado

### **2.3.1.1 Procedimiento Nacional <sup>(10)</sup>**

En el procedimiento nacional de conformidad con los artículos 21ff de la Ley de Medicamentos Alemana, el Paul-Ehrlich-Institut (PEI) evalúa, independientemente de otras agencias reguladoras europeas, la calidad, la eficacia y seguridad del medicamento para el que se ha solicitado la autorización de comercialización.

Este tipo de procedimiento es, en general, sólo aplicable a los medicamentos que aún no han recibido la autorización de comercialización en cualquier otro de los Estados Miembro de la UE o del Área Económica Europea. Si la empresa farmacéutica ya posee autorización de comercialización del medicamento en cuestión en otro Estado Miembro de la UE / Área Económica Europea, se debe utilizar el procedimiento de reconocimiento mutuo (MRP). Si se tiene previsto obtener la autorización de comercialización de este medicamento, no sólo en Alemania sino también en otros Estados Miembros de la UE / Área Económica Europea, se debe utilizar el procedimiento descentralizado.

#### **2.3.1.1.1 Instituto Paul Ehrlich (PEI) <sup>(11)</sup>**

El Paul-Ehrlich-Institut es la autoridad sanitaria competente de la República Federal de Alemania encargada de las autorizaciones de comercialización (registro sanitario) de los siguientes productos farmacéuticos para uso humano: alérgenos, hemoderivados, preparados de tejidos, preparados de inmunoglobulina, vacunas, preparados de

médula ósea, anticuerpos monoclonales, sueros provenientes de animales, tuberculinas y otros medicamentos.

El objetivo de todas las medidas aplicadas por el PEI es el de garantizar la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos, de acuerdo con los últimos estándares que predominan en la ciencia y la tecnología, y así contribuir a la disponibilidad de medicamentos con una evaluación positiva de la relación riesgo/beneficio.

La base legal para las actividades del PEI se encuentra esencialmente en la Ley Alemana de Medicamentos.

#### **2.3.1.1.1 Certificado de Registro Sanitario PEI <sup>(12)</sup>**

La autorización de comercialización emitida por el PEI en concordancia al párrafo 1 de la Ley Alemana de Medicamentos tiene un período inicial de validez de cinco años. Después de este período de cinco años una nueva evaluación de la relación riesgo/beneficio del medicamento se lleva a cabo.

El titular de la autorización de comercialización debe presentar una solicitud de renovación de la autorización de comercialización a la agencia reguladora nueve meses antes de que el período de validez termine. Si esta solicitud no se presenta a tiempo, la autorización de comercialización expirará automáticamente.

Una vez renovada, la autorización de comercialización será generalmente válida por un período de tiempo ilimitado a menos que la autoridad competente, por razones justificadas relativas a la farmacovigilancia, proceda a una renovación por periodo de cinco años.

#### **2.3.1.2 Procedimiento centralizado <sup>(13)</sup>**

El procedimiento centralizado es un procedimiento de autorización de comercialización europea que, sobre la base de una aplicación única autorización de comercialización, otorga a su titular de una autorización de comercialización en todos los estados miembros del Espacio Económico Europeo (EEE).

### **2.3.1.3 Procedimiento de Reconocimiento Mutuo <sup>(14)</sup>**

El procedimiento de reconocimiento mutuo, conforme a la Sección 25b de la Ley alemana de Medicamentos y el artículo 28 a 29 de la Directiva 20020011/83/EC permite a la compañía farmacéutica que se conceda una autorización de comercialización en los Estados Miembros interesados para un medicamento que ya ha sido autorizado a nivel nacional en un Estado Miembro de la UE / Espacio Económico Europeo, el estado denominado miembro de referencia (RMS) sobre la base de la examinación y evaluación de la calidad, eficacia y seguridad. El procedimiento es obligatorio, si una autorización de comercialización ya existe en otro Estado Miembro Europeo.

La autoridad competente del Estado Miembro de Referencia ofrece a los Estados Miembros interesados que participan en el Procedimiento Reconocimiento Mutuo con informes de la evaluación sobre la calidad, eficacia y seguridad del medicamento y coordina el procedimiento entre el fabricante del medicamento y los Estados Miembros interesados. Los Estados Miembros interesados reconocen las evaluaciones de los Estados Miembros de Referencia dentro de 90 días, a menos que exista un riesgo grave para la salud pública.

### **2.3.1.4 Proceso descentralizado <sup>(15)</sup>**

El procedimiento descentralizado, de conformidad con la sección 25b de la Ley alemana de medicamentos y los artículos 28-29 de la Directiva 2001/83 / CE, se basa en el mismo fundamento del Procedimiento de Reconocimiento Mutuo, es decir, en el reconocimiento de la evaluación de la calidad, la eficacia y la seguridad evaluado por un Estado Miembro de la UE o del Espacio Económico Europeo. Sin embargo, en contraste con el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo, el procedimiento descentralizado no requiere una autorización nacional de comercialización concedida anteriormente para el medicamento. La compañía farmacéutica solicita la autorización de comercialización de forma simultánea en todos los estados miembros deseados.



### **2.3.2 Conferencia Internacional de Armonización (ICH) <sup>(16)</sup>**

La Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH) es única en reunir a las autoridades regulatorias y a la industria farmacéutica para discutir aspectos científicos y técnicos para el registro de medicamentos.

Desde su creación en 1990, ICH ha evolucionado gradualmente, para responder al creciente desarrollo de medicamentos de manera global, y que así, los beneficios de la armonización internacional para mejorar la salud mundial se puedan realizar en todo el mundo. La misión de ICH es lograr una mayor armonización para garantizar que los medicamentos sean seguros, eficaces y de alta calidad y registrados en la forma más eficiente de los recursos.

Los seis componentes de la ICH corresponden a los organismos reguladores de los medicamentos en EU, Japón y USA y a las principales asociaciones de industrias farmacéuticas de estas mismas zonas.

- European Commission - European Union (EU)
- European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)
- Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan (MHLW)
- Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA)
- US Food and Drug Administration (FDA)
- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)

Las normas que establece la ICH están relacionadas a

- Calidad (Q- Quality)
- Seguridad
- Eficacia
- Multidisciplinarias

### **2.3.2.1 Dossier <sup>(17)</sup>**

Por ICH se llegó al acuerdo de reunir toda la información de la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento en un formato común llamado Documento Técnico Común (CTD, por sus siglas en inglés *Common Technical Dossier*), el cual ha revolucionado los procesos de revisión regulatoria, condujo a la presentación electrónica armonizada que, a su vez, permitió la implementación de buenas prácticas de revisión.

El CTD se organiza en cinco módulos:

El Módulo 1 es para información administrativa y la información para prescribir, y debe contener los documentos que son específicas de cada región; por ejemplo, formularios de solicitud o el etiquetado propuesto para su uso en la región. El Módulo 2 contiene los resúmenes del CTD y debe comenzar con una introducción general del medicamento, incluyendo su clasificación farmacológica, el mecanismo de acción y las indicaciones clínicas propuestas. Como base para el material antes mencionado, el Módulo 3 contiene información sobre temas de calidad, el Módulo 4 contiene los informes de los estudios pre-clínicos y el Módulo 5 contiene los informes de los estudios clínicos.

### **2.3.2.2 Lineamientos ICH sobre Calidad <sup>(18)</sup>**

Logros en la armonización en el área de Calidad incluyen hitos fundamentales tales como la realización de estudios de estabilidad, la definición de los umbrales pertinentes para las pruebas de impurezas y un enfoque más flexible hacia la calidad farmacéutica basado en el manejo de riesgos por Buenas Prácticas de Manufactura (GMP).

### **2.3.2.3 Lineamientos sobre Estabilidades <sup>(19)</sup>**

Existen seis lineamientos ICH para la realización de protocolos de estudios de estabilidad, los cuales tratan sobre establecer los requerimientos mínimos para las condiciones de almacenamiento adecuadas de un medicamento dependiendo de la zona climática:

**Tabla 3. Condiciones para estudios de estabilidad según zona climática**

Zona Climática	Clima	Condiciones para estudios de estabilidad
I	Templada	21 °C ± 2 °C y 45% ± 5% HR
II	Sub tropical, posiblemente con humedad elevada.	25 °C ± 2 °C y 60% ± 5% HR
III	Cálida/seca	30 °C ± 2 °C y 35% ± 5% HR
IV	Cálida /húmeda.	30 °C ± 2 °C y 75% ± 5% HR

-ICH Q1A (R2) Pruebas de estabilidad de sustancias y medicamentos nuevos

-ICH Q1B Pruebas de estabilidad: pruebas de fotoestabilidad de sustancias y medicamentos nuevos

-ICH Q1C Pruebas de estabilidad para nuevas formas de dosificación

-ICH Q1D Diseño de Bracketing y Matrixing para estudios de estabilidad de nuevas sustancias y productos.

-ICH Q1E Evaluación de los datos de estabilidad

-ICH Q1F Paquete de datos de estabilidad para solicitudes de registro en Zonas Climáticas III y IV.

#### **2.3.2.4 Lineamientos sobre Validación de Métodos analíticos <sup>(20)</sup>**

Los métodos analíticos se refieren a la forma en que se realiza un análisis. Debe describir a detalle, los pasos necesarios para realizar cada prueba analítica. Este debe incluir pero no se limita a: la muestra, el estándar de referencia y a las preparaciones de los reactivos, uso de los aparatos, generación de la curva de calibración, uso de fórmulas para cálculos, etc.

El objetivo del lineamiento de la ICH Q2: Validación de procedimientos analíticos: texto y metodología es el de proporcionar orientación y recomendaciones sobre la manera de considerar las diversas características de validación para cada procedimiento analítico. El fin es el de asegurar la calidad de un producto farmacéutico. Además, el documento proporciona una indicación de los datos que deben ser presentados en una solicitud de registro.

#### **2.3.2.5 Lineamientos sobre Especificaciones <sup>(21)</sup>**

Existen dos lineamientos ICH para la selección adecuada de pruebas y métodos para establecer las especificaciones para un medicamento y así asegurar su calidad, seguridad y eficacia.

-ICH Q6A: Especificaciones: procedimientos de prueba y criterios de aceptación para nuevos fármacos y medicamentos: Sustancias químicas.

-ICH Q6B: Especificaciones: procedimientos de prueba y criterios de aceptación para productos biológicos/biotecnológicos.

### **2.3.3 Unión Europea (UE)**

#### **2.3.3.1 Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <sup>(22)</sup>**

La Agencia Europea de Medicamentos es un organismo descentralizado de la UE, con sede en Londres.

La responsabilidad principal de la EMA es la protección y promoción de la salud pública y animal, mediante la evaluación y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario en la UE.

La Agencia es responsable de la evaluación científica de los medicamentos desarrollados por las compañías farmacéuticas para uso en la UE. Comenzó operaciones en 1995.

En la UE, los medicamentos pueden ser autorizados por el procedimiento centralizado de autorización o por los procedimientos de autorización nacionales.

### **2.3.3.1.1 Medicamentos biológicos** <sup>(23)</sup>

Según la EMA, los medicamentos biológicos son bienes terapéuticos que se derivan de fuentes biológicas y son regulados como medicamentos con registro. Estos incluyen proteínas y polisacáridos tales como:

- Vacunas;
- Productos de la fermentación de líneas celulares recombinantes;
- Medicinas derivadas de fluidos y tejidos humanos y animales;
- Proteínas derivadas de bacterias;
- Polisacáridos derivados de animales como la heparina.

Los medicamentos biológicos no incluyen a los antibióticos ni a moléculas o péptidos pequeños <2500 Da.

Las Directivas sobre medicamentos biológicos preparadas por autoridades reguladoras de los Estados Miembros de la UE proporcionan una base para la armonización práctica entre los Estados miembros de la UE y la Agencia , para ayudar a los solicitantes de registro de un producto biológico a preparar solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos de uso humano e interpretan y aplican los requisitos detallados para la demostración de la calidad, seguridad y eficacia que están en las directivas comunes.

Estas directivas se relacionan a:

- Desarrollo Farmacéutico
- Información del producto
- Evaluación de la Seguridad de Agentes Adventicios y Seguridad Viral
- Encefalopatía Espongiforme Transmisible (TSE, por sus siglas en inglés)
- Enfermedad Creutzfeldt-Jakob (CJD, por sus siglas en inglés)
- Medicamentos en investigación

-Organismos Genéticamente Modificados (GMO, por sus siglas en inglés)

#### **2.3.3.1.2 Medicamentos derivados del plasma <sup>(24)</sup>**

Son los medicamentos basados en componentes sanguíneos, los cuales son preparados industrialmente por establecimiento públicos o privados que incluyen en particular, la albumina, factores de la coagulación e inmunoglobulinas de origen humano.

#### **2.3.3.1.3 Expediente Maestro del Plasma (PMF) <sup>(25)</sup>**

El archivo maestro de plasma (PMF) es una recopilación de todos los datos científicos necesarios sobre la calidad y seguridad del plasma humano relevante a los medicamentos, dispositivos médicos y productos de investigación que utilizan plasma humano en su fabricación. Estos datos cubren todos los aspectos del uso de plasma, desde la recolección hasta la mezcla del plasma.

El concepto del PMF fue establecido por la legislación europea en junio de 2003.

El PMF es un conjunto separado de la documentación del expediente de autorización de comercialización de un medicamento.

#### **2.3.3.1.4 Lineamientos sobre Plasma <sup>(26)</sup>**

Los lineamientos recomendados por la UE para el control del plasma son:

-Directiva 2001/83/EC: Código comunitario sobre medicamentos para uso humano.

-Anexo 1 de la Directiva 2003/63/EC.

-Directiva 2002/98/EC: Para el Establecimiento de normas de calidad y seguridad para la extracción, verificación, tratamiento, almacenamiento y distribución de sangre humana y sus componentes.

- Anexo 2004/33/EC, 2005/61/EC y 2005/62/EC.
- Recomendación del Consejo de la UE sobre la idoneidad de los donantes de sangre y de plasma y el control de las donaciones de sangre en la Comunidad Europea 98/463/EC.
- Monografía de la Farmacopea Europea sobre el Plasma Humano para Fraccionamiento.
- Declaración del Comité de Medicamentos para Uso Humano sobre la enfermedad Creutzfeldt-Jakob y los medicamentos derivados del plasma EMA/CHMP/BWP/303353/2010
- Recomendación del Consejo de la UE: Guía para la preparación, uso y aseguramiento de la calidad de los componentes sanguíneos.
- Guía del Comité de Medicamentos para Uso Humano sobre Medicamentos derivados del Plasma EMA/CHMP/BWP/706271/2010.

La Calidad y Requisitos de entrega se basan en las regulaciones nacionales actuales y cumplen con la Recomendación de la OMS Series de Reportes Técnicos, No 840, 1994: Requisitos para la recolección, procesamiento y control de calidad de sangre, componentes de la sangre y derivados del plasma, la recomendación del Consejo de Europa: Guía para la preparación, uso y aseguramiento de la calidad de los componentes del plasma, Anexo 14 a la Guía UE de GMP: Manufactura de productos derivados de sangre humana o plasma, EMA/CHMP/BWP/706271/2010: Guía sobre medicamentos derivados del plasma, EC Directiva 2002/98/EC, y la Monografía de la Farmacopea Europea del Plasma Humano para Fraccionamiento.

#### **2.3.3.1.5 Resumen de las Características del Producto <sup>(27)</sup>**

Proporciona información sobre los aspectos lingüísticos de la ficha técnica de los medicamentos, que incluye el resumen de características del producto, el etiquetado y el inserto. En él se explica el contenido que debe ser incluido en estos documentos, así como las declaraciones y leyendas estándar más utilizadas en todas las lenguas oficiales de la UE más Islandia y Noruega, y define el formato y el diseño de la información de las características del producto.

La Agencia Europea de Medicamentos ha desarrollado estas plantillas y orientación para proporcionar a los solicitantes con consejos prácticos sobre la manera de elaborar la información de las características del producto.

#### **2.3.3.1.6 Farmacopea Europea <sup>(28)</sup>**

El propósito de la Farmacopea Europea es promover la salud pública por la provisión de estándares comunes reconocidos para la calidad de los medicamentos y sus componentes. Estas normas han de ser apropiadas como base para el uso seguro de los medicamentos por los pacientes. Además, su existencia facilita la libre circulación de los medicamentos en Europa y más allá.

La Farmacopea Europea es ampliamente utilizado a nivel internacional. Ya que la globalización y la expansión del comercio internacional presentan una creciente necesidad de desarrollar estándares globales de calidad para los medicamentos, la Comisión de la Farmacopea trabaja en estrecha colaboración con sus usuarios en todo el mundo.

##### **2.3.3.1.6.1 Monografía <sup>(28)</sup>**

Las monografías de la Farmacopea Europea de producto terminado y otros textos están diseñados para ser adecuadas a las necesidades de:

- Autoridades reguladoras;
- Los que participan en el control de calidad de los medicamentos y sus componentes;
- fabricantes de medicamentos y sus componentes.

Las monografías se componen por

- Título
- Definición
- Producción
- Características



- Identificación
- Pruebas y ensayos
- Almacenamiento
- Etiquetado
- Precauciones
- Impurezas
- Funcionalidad relacionada a las características de los excipientes
- Estándares de referencia

## 2.4 Homologación en Centroamérica

### 2.4.1 Sistema de Integración Centroamericano (SICA) <sup>(29)</sup>

Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua y Panamá son una comunidad económico-política que aspira a la integración de Centroamérica. Con tal propósito se constituye el Sistema De La Integración Centroamericana

SICA, es una organización supranacional establecida en el Protocolo de Tegucigalpa (13-Dic-1991). SICA es el marco institucional de la Integración Regional en Centroamérica y fue creado como marco jurídico para la integración económica, social, cultural, política y ecológica para establecer un nuevo plan de desarrollo para la región. Hasta el día de hoy, sus miembros son: Belice, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panamá y República Dominicana. Los países se encuentran resaltados en naranja oscuro en la imagen 2.



**Imagen 2. Estados Miembros actuales que pertenecen a SICA.** <sup>(30)</sup>

El objetivo de SICA es de realizar la integración de Centroamérica para promover la paz, libertad, democracia y desarrollo. También está destinado a facilitar la creación de la unión aduanera entre sus miembros y fomentar la cooperación en un rango de actividades, a través del desarrollo de los llamados Reglamentos Técnicos Centroamericanos (RTCAs). Estos reglamentos hacen frente a una gran variedad de temas que incluyen el sector salud, y que ya han armonizado la mayoría de los requisitos para registro y comercialización de medicamentos.

Entre los principales logros en esta área son: la introducción del procedimiento de reconocimiento mutuo para medicamentos, así como la adopción de regulaciones comunes en etiquetado, Buenas Prácticas de Manufactura y estudios de estabilidad. <sup>(30)</sup>

#### **2.4.2 Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica (COMISCA) <sup>(31)</sup>**

El COMISCA constituye la instancia política del Sistema de la Integración Centroamericana, SICA, que tiene como propósito la rectoría del Sector Salud Regional; la identificación y priorización de los problemas regionales de salud, que son abordados conjuntamente mediante la Agenda y el Plan Centroamericano de Salud; la determinación de problemas de salud que debido a su multicausalidad y la trascendencia socioeconómica, requieren ser elevados al conocimiento de la Cumbre de Presidentes para la búsqueda de soluciones intersectoriales; el impulso de iniciativas regionales de salud que necesitan de la cooperación internacional gestionadas por medio) del SICA; así como, el seguimiento, la ejecución y la evaluación de los acuerdos y las resoluciones emanadas de las Cumbres en las que participen los Presidentes de Centroamérica.

Los países integrantes son: Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica y Panamá, Belice y República Dominicana

### **2.4.3 Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) <sup>(32)</sup>**

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

La oficialización de estos Reglamentos Técnicos, conlleva la aprobación por el Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO).

#### **2.4.3.1 RTCA 11.03.59.11. Productos farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Requisitos de registro sanitario. <sup>(32)</sup>**

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

#### **2.4.3.2 RTCA 11.01.04:10. Productos farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de medicamentos para uso Humano. <sup>(33)</sup>**

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

Numeral 4.1 Condiciones para realizar estudios acelerados de estabilidad.

#### **2.4.3.3 RTCA 11.03.39: 06. Productos farmacéuticos. Validación de Métodos analíticos para la Evaluación de la calidad de los Medicamentos <sup>(34)</sup>**

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

#### **2.4.3.4 RTCA 11.01.02:04. Productos farmacéuticos. Etiquetado de productos farmacéuticos para uso humano <sup>(35)</sup>**

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

#### **2.4.3.5 RTCA 11.03.42:07. Productos farmacéuticos medicamentos de uso humano Buenas Prácticas de Manufactura para la industria farmacéutica <sup>(36)</sup>**

El presente reglamento técnico establece los principios y directrices de las Buenas Prácticas de Manufactura que regulan todos los procedimientos involucrados en la manufactura de productos farmacéuticos a fin de asegurar la eficacia, seguridad y calidad de los mismos.

#### **2.4.3.6 RTCA 11.03.47:07. Productos farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la calidad. <sup>(37)</sup>**

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

#### **2.4.4 Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO) <sup>(38)</sup>**

El Consejo de Ministros de Integración Económica está conformado por el Ministro que en cada Estado Parte (países miembros de SICA) tenga bajo su competencia los asuntos de la integración económica y que tiene a su cargo la coordinación, armonización, convergencia o unificación de las políticas económicas de los países. Los cuales deben dar su aprobación de los Reglamentos Técnicos Centroamericanos

por medio de resoluciones, así como de los diferentes Acuerdos que se lleven a cabo sobre materia comercial y económica para la Integración de esta región.

#### **2.4.4.1 Resolución No. 93–2002 (COMIECO-XXIV) <sup>(39)</sup>**

Acuerda el reconocimiento mutuo de los registros sanitarios de productos farmacéuticos que estén vigentes en los países miembros de COMISCA. Por medio del cumplimiento de los requisitos de los anexos a esta resolución, se puede llevar a cabo el procedimiento para el reconocimiento mutuo entre países.

### **2.5 De la Documentación Legal Internacional**

#### **2.5.1 Carta de Representación <sup>(40)</sup>**

La Carta de Representación o Power of Attorney (PoA), es un documento legal que le da a una persona (llamada mandatario o apoderado) la autorización para actuar en representación del poderdante o mandante. La autoridad legal puede darse en forma amplia o limitada para tomar decisiones legales.

##### **2.5.1.1 CSL Behring GmbH <sup>(41)</sup>**

CSL Behring (CSLB) es líder global en la industria de productos bioterapéuticos de proteínas plasmáticas. Investiga, desarrolla, fabrica y comercializa bioterapias que se utilizan para tratar enfermedades graves y raras.

El portafolio de medicamentos de CSLB comprende aquellos medicamentos fabricados en los sitios de manufactura en EUA, Suiza, Alemania y Australia.

CSL Behring GmbH que se encuentra ubicado en Marburgo, Alemania, fabrica principalmente factores de la coagulación, entre ellos el concentrado de Complejo de Protrombina Humano.

### **2.5.1.2 Droguería Americana <sup>(42)</sup>**

Droguería Americana es una de las distribuidoras farmacéuticas más importantes en El Salvador, la cual tiene bajo su responsabilidad el manejo y disposición los productos de CSLB.

### **2.5.2 Certificado de un Producto Farmacéutico. CPP <sup>(43)</sup>**

El Certificado de un Producto Farmacéutico (CPP), es un documento emitido por la Autoridad Sanitaria en formato recomendado por la OMS, que certifica el estatus del producto farmacéutico ante el solicitante del certificado en el país exportador. Se emite para un solo producto ya que la fabricación y la información aprobada para diferentes formas de dosificación y diferentes concentraciones pueden variar.

Es la certificación recomendada para ayudar a las Autoridades Regulatorias Sanitarias con nivel inferior o a las Autoridades Regulatorias sin instalaciones apropiadas para el aseguramiento de la calidad en los países importadores y así evaluar la calidad del producto farmacéutico como pre requisito de registro o importación.

Para el caso de Beriplex™ P/N, la Autoridad certificadora es la Regierungspräsidium Darmstadt Pharmaziedezernat.

### **2.5.3 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación. <sup>(44)</sup>**

Las Buenas prácticas de fabricación (GMP) es "la parte del aseguramiento de la calidad que asegura que los productos que se producen de manera constante y controlada que se ajustan a las normas de calidad apropiadas para el uso previsto." <sup>(15)</sup>

El Certificado GMP es emitido por el Regierungspräsidium Darmstadt, autoridad competente de acuerdo a los lineamientos que recomienda la Comunidad Europea:

Directiva 2001/83/EC, Directiva 2001/20/EC, Directiva 2003/94/EC. <sup>(45)</sup>

Este certificado refleja el estatus del sitio de manufactura al momento de la inspección realizada por esta autoridad y su periodo de validez es de tres años.

## 2.5.4 Apostilla. Convenio de la Haya <sup>(46)</sup>

El objetivo de la Convención de La Haya, llevada a cabo el 5 de octubre de 1961 fue simplificar el sistema de “legalizaciones en cadena” por un sólo trámite denominado “apostilla”. Así, se eximen de legalización a los documentos legales públicos que deban ser presentados en sus territorios, exigiendo como única formalidad la fijación de la apostilla (ver Imagen 3).

Este trámite consiste en certificar que la firma y el sello de un documento público fueron puestos por una autoridad en uso de sus facultades. La apostilla, al igual que la autenticación (legalización), únicamente certifica que la firma o sello que muestra el documento fue emitido por un funcionario público en ejercicio de sus funciones, pero no certifica la validez del contenido del mismo.

En la actualidad existen diversos países que no se han adherido a esta Convención, por lo que los documentos públicos que deban producir efectos entre éstos, deberán ser legalizados de conformidad con lo establecido en el Artículo 2 de dicha Convención.

APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
<b>1. País:</b> Country / Pays :	<b>El presente documento público</b> This public document / Le présent acte public
<b>2. ha sido firmado por</b> has been signed by a été signé par	
<b>3. quien actúa en calidad de</b> acting in the capacity of agissant en qualité de	
<b>4. y está revestido del sello / timbre de</b> bears the seal / stamp of est revêtu du sceau / timbre de	
	<b>Certificado</b> Certified / Attesté
<b>5. en</b> at / à	<b>6. el día</b> the / le
<b>7. por</b> by / par	
<b>8. bajo el número</b> N° / sous n°	
<b>9. Sello / timbre:</b> Seal / stamp: Sceau / timbre:	<b>10. Firma:</b> Signature: Signature:

Imagen 3. Ejemplo de apostilla <sup>(46)</sup>

### **3. PROCEDIMIENTO**

Compilación de requisitos legales y técnicos para formar los expedientes de registro sanitario por presentación (diferentes volúmenes de llenado) de los productos de CSLB, Beriplex™ P/N 250 UI, 500 UI y 1000 UI, en El Salvador, de acuerdo al Reglamento Especial para el Reconocimiento de Registros Sanitarios Extranjeros:

#### **3.1 Certificado de Registro Sanitario Extranjero y sus renovaciones**

Se solicitó a CSLB GmbH una copia del registro sanitario inicial de Beriplex™ P/N 250, 500 y 1000 UI obtenidos en Alemania (país fabricante) y emitidos por el Paul Ehrlich Institute (PEI) en 1996, Autoridad Sanitaria en ese país. También se solicitaron sus renovaciones obtenidas a los cinco años del registro inicial. En el caso de Alemania, después de la primera renovación, los registros sanitarios tienen validez por tiempo ilimitado (al demostrarse la evaluación riesgo/beneficio y el plan de farmacovigilancia) por lo que no se presentó otro documento.

#### **3.2 Formato de formulario firmado por el solicitante del titular de registro sanitario**

Para llevar a cabo el proceso de inscripción de Beriplex™ P/N ante la DNM, se llenó el “Formulario Para el Registro Sanitario o Inscripción de Productos Farmacéuticos” que se encuentra disponible en la página web de la DNM, con la información general del producto, en éste formulario se indica el orden que el expediente debe cumplir y que incluye el comprobante de pago por concepto de inscripción de medicamento ante la DNM por USD 500 por cada presentación

#### **3.3 Poder o Nombramiento a favor del Químico Farmacéutico responsable**

Se refiere al Power of Attorney (PoA) que CSL Behring GmbH le concede al distribuidor local (Droguería Americana, S.A de C.V) en el que le otorga el poder para representar a la compañía ante la Autoridad Sanitaria en El Salvador respecto al registro,



autorización de comercialización y licencia de todas las presentaciones de Beriplex™ P/N, entre otros productos fabricados en CSL Behring GmbH, Marburgo, Alemania.

Este PoA tiene una vigencia de dos años, si es que CSLB no lo revoca antes. CSLB puede revocarlo en cualquier momento, sin ningún motivo y con efecto inmediato y la terminación no estará sujeta a compensación o indemnización.

El PoA está sujeto a las leyes de la República Federal de Alemania con exclusión de sus leyes internacionales privadas.

Este documento se entregó en original y apostillado.

### **3.4 CPP**

Se solicitó el documento emitido por la Autoridad Sanitaria alemana Regierungspräsidium Darmstadt Pharmaziedezernat para cada presentación de Beriplex™ P/N, y en él se establece el estatus de Beriplex™ P/N y del solicitante del certificado en el país exportador.

En este caso:

País exportador (certificado): República Federal de Alemania

País importador (solicitante): República de El Salvador

Este documento se entregó en original y apostillado

### **3.5 GMP del fabricante, CSL Behring Alemania**

Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura emitido por la Autoridad Sanitaria alemana, el Regierungspräsidium Darmstadt, el cual refleja el status del sitio de manufactura al momento de llevada a cabo la inspección para la emisión de este certificado, si han transcurrido más de tres años desde la fecha de su emisión, la autoridad competente debe ser consultada. Este documento se entregó en original y apostillado

### **3.6 Fórmula cuali-cuantitativa completa firmada en original**

Se presentó la fórmula cuantitativa y cualitativa completa del producto por unidad de dosis en original firmada por el profesional responsable de Calidad de CSLB GmbH.

### **3.7 Certificado de análisis de producto terminado**

Se presentó un certificado de análisis firmado por el laboratorio de control de calidad del fabricante de tres lotes de Beriplex™ P/N, uno por cada presentación firmados por el responsable de Calidad de CSLB GmbH. Los lotes se encontraron en cumplimiento con las especificaciones aprobadas en la autorización de comercialización del país importador.

Es así como se comprueba la calidad y pureza de un producto. Al certificarse que el proceso de manufactura de tal lote, incluidos el control de calidad y el empaquetamiento se llevaron a cabo en sitio de manufactura que se menciona en total cumplimiento con los requerimientos de GMPs de la Autoridad Regulatoria local.

### **3.8 Estudio de estabilidad para zona climática IV**

La planta de manufactura al momento del armado de los expedientes de registro, contaba con los estudios de estabilidad señalados en la tabla 4, que corresponden a estudios de estabilidad para productos de almacenamiento a temperatura ambiente para países clasificados como zona climática II: 25 °C, 60% Humedad Relativa (HR), de acuerdo a la clasificación dada por ICH.

Los estudios de estabilidad presentados, se realizaron a las siguientes condiciones:

**Tabla 4. Condiciones de almacenamiento para los estudios de estabilidad de Beriplex™ P/N.**

<b>No. lotes</b>	<b>Condiciones de almacenamiento</b>
3 lotes de Beriplex™ 1000 UI	36 meses a +25 °C ± 2° C/HR 60% ± 5%
	6 meses a +40°C ± 2°C/HR 75% ± 5%
	24 horas después de la reconstitución a +25 °C
3 lotes de Beriplex™ 500 UI	36 meses a +25 °C ± 2° C/HR 60% ± 5%
	6 meses a +40°C ± 2°C/HR 75% ± 5%
	24 horas después de la reconstitución a +25 °C
3 lotes de Beriplex™ 250 UI	36 meses a +25 °C ± 2° C/HR 60% ± 5%
	6 meses a +40°C ± 2°C/HR 75% ± 5%
	24 horas después de la reconstitución a +25 °C

El RTCA 11.01.04.10 señala que en países como El Salvador deben someterse estudios de estabilidad para zona IV en el caso de productos de almacenamiento a temperatura ambiente, sin embargo, dado que solo se disponía con los estudios de la tabla 4 y ante la alternativa de usar el recurso regulatoria de este RTCA 11.01.04.10 numeral 4.1, para productos de refrigeración, se incluyeron en los expedientes de registro como propuesta a la autoridad sanitaria, considerar los estudios disponibles señalando como condición de almacenaje de 2-8 °C en los materiales de empaque (cajas, etiquetas e instructivo).

En los estudios sometidos, todos los datos obtenidos en las pruebas analíticas para determinar la estabilidad en las diferentes condiciones de almacenamiento se encontraron dentro de las especificaciones definidas para Beriplex™ P/N.

Los estudios de estabilidad presentados demuestran la vida útil de Beriplex™ P/N de 36 meses cuando es almacenado entre 2 °C y 25 °C.

### **3.9 Monografía química de los principios activos (Ph.Eur.)**

Se presentaron las monografías en español de la Farmacopea Europea del Complejo de Protrombina Humano y por separado del Factor II, VII, IX y X de la coagulación humana, de la proteína C y S.

Las monografías de la Ph.Eur. brindan una estandarización y armonización de los productos farmacéuticos como una base común para las autoridades competentes y fabricantes sobre la preparación y evaluación de las solicitudes de autorización para la comercialización. Es la descripción científico – técnica del perfil de seguridad y eficacia de un medicamento o producto farmacéutico.

### **3.10 Proyecto de etiquetado del empaque**

En cumplimiento al RTCA 11.01.02.04 y a la regulación aplicable en El Salvador, se solicitó a CSLB GmbH, la creación del proyecto de etiquetado de Beriplex™ P/N señalando como condición de almacenamiento de 2 – 8 °C 7 posteriormente se llevó a cabo la revisión técnica y de traducción al español.

- Etiquetado del envase / empaque primario (etiquetas): ver Apéndice
- Etiquetado del envase / empaque secundario: ver Apéndice
- Inserto, Instructivo o Prospecto: ver Apéndice

### **3.11 Métodos de análisis del producto terminado y sus validaciones**

En cumplimiento al RTCA 11.03.39:06 se presentaron los métodos analíticos utilizados en el control de calidad de Beriplex™ P/N. Cada método corresponde a las especificaciones del producto terminado y adicional, se presentaron los resúmenes de las validaciones de cada método en español.

### **3.12 Información técnica científica**

Se presentó información técnica general adicional a lo ya mencionado, como las especificaciones de producto terminado, el procedimiento del proceso de manufactura y los controles en proceso en español.

## **4. RESULTADOS**

A continuación se describe la lista de requisitos (Tabla 5) cumplida en el armado de los tres expedientes de registro sanitario, los documentos probatorios de los tres sometimientos (numerales 3.1, 3.2 y 3.3), las respuestas emitidas por la autoridad sanitaria como resultado de la revisión de cada uno de los expedientes (numerales 3.1.1, 3.2.1 y 3.3.1), donde solicitan a la empresa información adicional a la que se dio respuesta y los certificados de registro sanitario (numerales 3.1.2, 3.2.2 y 3.3.2) donde la autoridad sanitaria asigna el número de registro sanitario y otorga la aprobación de importación y venta de los productos Beriplex™ P/N 250 UI, Beriplex™ P/N 500 UI y Beriplex™ P/N 1000 UI.

## RESULTADOS

**Tabla 5.** Requisitos para Registro Sanitario según el Reglamento Especial para el Reconocimiento de Medicamentos Extranjeros (El Salvador) vs Alternativa regulatoria propuesta vs Información complementaria a solicitud de la DNM.

Requisitos de Registro Sanitario según RRE	Resultados/Alternativa Regulatoria propuesta	Información complementaria a solicitud de la DNM
Comprobante de pago por derechos de Registro Sanitario	500 USD por presentación (250, 500, 1000 UI)	NA
Formulario de solicitud firmado por el solicitante del titular de registro sanitario	Formulario de solicitud debidamente llenado	NA
Fotocopia simple del registro sanitario emitido por la autoridad con reconocimiento extranjero y sus subsecuentes renovaciones	Fotocopia simple de los registros sanitarios emitidos por la autoridad con reconocimiento extranjero (Paul Ehrlich Institute) + 1 oficio de prorróga de registros sanitarios	Fotocopia simple de los registros sanitarios emitidos por la autoridad con reconocimiento extranjero (TGA, Australia y FDA, EEUUA) vigentes
Poder o Nombramiento a favor del Químico Farmacéutico responsable en El Salvador (original o copia certificada)	Copia certificada del Poder a favor de Herbert Manzano Ayala, responsable en El Salvador de los productos de CSL Behring a través de Droguería Americana	NA
Certificado de Libre Venta apostillado (CPP según OMS)	CPPs emitido por la autoridad alemana competente (Regierungspräsidium Darmstadt)	NA
Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura apostillado (GMP)	Certificado GMP emitido por la autoridad alemana competente (Regierungspräsidium Darmstadt)	NA
Fórmula cuali-cuantitativa completa firmada en original y papel membretado	Fórmulas cuali-cuantitativas completas firmadas en original y papel membretado	Inclusión del pH requerido para los excipientes NaOH, HCl
Certificado de análisis del producto terminado emitido por el fabricante firmado en original	Certificados de análisis del producto terminado emitidos por el fabricante firmados en original	Certificados de análisis del producto terminado de acuerdo al Art. 20 del Reglamento Gral de la Ley de Medicamentos
Estudio de estabilidad para zona climática IV (30 °C, 70% HR)	Estudio de estabilidad para zona climática II (2-25°C; 60% HR)	Estudios de acuerdo a RTCA 11.01.04:10 para productos que requieren refrigeración Presentar conclusiones con la firma del responsable del estudio Descripción amplia del material de empaque del vial con liofilizado y del diluyente
Monografía química de los principios activos según farmacopea	Monografías de la Farmacopea Europea	Traducciones al español de las Monografías
Proyecto de etiquetado del empaque primario y secundario	Proyecto de etiquetado del empaque primario (etiqueta vial) y secundario (caja de cartón)	Condiciones de almacenamiento amparadas según RTCA 11.01.04:10
Métodos de análisis del producto terminado y sus validaciones	Métodos de análisis del producto terminado y sus validaciones	Descripciones completas y detalladas de métodos y validaciones
Información técnica científica (especificaciones, proceso de manufactura, controles en proceso)	Especificaciones, proceso de manufactura, controles en proceso	Información farmacológica, referencias bibliográficas sobre la experiencia clínica de Beriplex™ Información clínica. Resumen clínico que demuestra la seguridad y eficacia de Beriplex™
Ejemplar de inserto, prospecto o instructivo	Arte de instructivo	Condiciones de almacenamiento amparadas según RTCA 11.01.04:10

**4.1 Sometimiento de solicitud de Registro Sanitario ante la DNM de Beriplex™  
P/N 250 UI:**



**DIRECCION NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
FORMULARIO PARA EL REGISTRO SANITARIO O INSCRIPCIÓN DE  
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**



URV-P-01-POI-01 H-01

BERIPLEX® P/N 250	23450	
NOMBRE DEL PRODUCTO (como se comercializará en El Salvador)	N° DE SOLICITUD	N° DE COMPROBANTE DE PAGO
ESPACIO EXCLUSIVO DNM		

**I. PRESENTACION DE LA DOCUMENTACIÓN**

REQUISITOS	NUMERACION DE FOLIOS	PRESENTA EL REQUISITO (ESPACIO EXCLUSIVO DNM)	
		SI	NO
1. FORMULARIO	FOLIO(S): 1-6		
SUB-EXPEDIENTE QUÍMICO FARMACÉUTICO			
2. CERTIFICADO DE LIBRE VENTA (Cuando aplique)	FOLIO(S): 7-70		
3. CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (Cuando aplique)	FOLIO(S): 71-99		
4. CONTRATO DE FABRICACIÓN (Cuando aplique)	FOLIO(S):		
5. FÓRMULA CUALI CUANTITATIVA ORIGINAL	FOLIO(S): 100-112		
6. ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO ORIGINAL	FOLIO(S): 113-115		
7. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	FOLIO(S): 116-274		
8. MONOGRAFÍA QUÍMICA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS ORIGINAL	FOLIO(S): 275-287		
9. PROYECTO DE EMPAQUE (PRIMARIO Y SECUNDARIO)	FOLIO(S): 288-295		
10. INFORMACIÓN TÉCNICO CIENTÍFICA ADICIONAL (Opcional)	FOLIO(S):		
SUB-EXPEDIENTE DE LABORATORIO			
11. FÓRMULA CUALI CUANTITATIVA COPIA	FOLIO(S):		
12. ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO COPIA	FOLIO(S):		
13. MONOGRAFÍA QUÍMICA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS COPIA	FOLIO(S):		
14. MÉTODO DE ANÁLISIS DE PRODUCTO TERMINADO	FOLIO(S): 296-345		
SUB-EXPEDIENTE MÉDICO			
15. EJEMLAR DE INSERTO, PROSPECTO O INSTRUCTIVO	FOLIO(S): 346-362		
16. PROYECTO DE EMPAQUE (PRIMARIO Y SECUNDARIO)	FOLIO(S):		
17. INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA	FOLIO(S): 353-371		
18. DATOS DE PRUEBA (cuando aplique)	FOLIO(S):		

RECIBIDO  
DIRECCION NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
DNM

Fecha: 13 08 15  
Hora: 10:50 am  
Firma: [Signature]

Maritza Salmerón  
Asistente Técnica Administrativa

**II. INFORMACIÓN DE LOS SOLICITANTES**

#### 4.1.1 Resultado de la Revisión por parte de la DNM respecto a Beriplex™ P/N 250 UI. Solicitud de información adicional:

a) Información clínica



URV-P-01-POI-02\_H-02

Santa Tecla, La Libertad 18 de septiembre de 2015.

**LIC. CARLOS JUAN JOSE REGALADO PAZ**  
**LIC. HERBERT RIGOBERTO MANZANO AYALA**  
**CSL Behring GmbH**  
**PRESENTE.**

En referencia a su trámite de Reconocimiento de Registro Sanitario Extranjero, en el que solicitan **NUEVO REGISTRO SANITARIO** del producto **BERIPLEX P/N 250**, con número de solicitud 23480, por este medio se hace de su conocimiento que de conformidad al dictamen emitido por el analista de la Unidad de Registro, se le informa que previo a resolver deberá:

- Incorporar en la Información Farmacológica, la sección: Bibliografía Independiente o Referencias Bibliográfica.
- Presentar estudios clínicos, que respalde el uso eficaz y seguro de esta especialidad farmacéutica.

f.



**Dra. Beatriz Clara de Doratt**  
**JEFE DE UNIDAD DE REGISTRO**

PJMA



## b) Información técnica



URV-P-01-POI-02\_H-02

Santa Tecla, La Libertad, 18 de septiembre de 2015.-

**LIC. HERBERT RIGOBERTO MANZANO AYALA**

**CSL BEHRING GmbH**

**PRESENTE.-**

En referencia a su trámite de Reconocimientos de Registro Sanitario Extranjero, en el que solicitan **NUEVO REGISTRO SANITARIO** del producto **BERIPLEX® P/N 250**, con número de solicitud **23480** por este medio se hace de su conocimiento que de conformidad al dictamen emitido por el analista de la Unidad de Registro, se les informa que previo a resolver se deberá solventar:

1. Referente a la licencia, según Art. 1 del Decreto No.34 deberá presentar una licencia o registro sanitario de un agencia reguladora nivel IV o de los países parte mencionado en Decreto. Asimismo le solicitamos presentar documento vigente.
2. En formula cuali-cuantitativa le solicitamos: a) incluir el pH requerido para los excipientes HCl y NaOH.
3. Presentar Certificado de Análisis de Producto Terminado según Art. 20 del Reglamento General de la Ley de Medicamentos.
4. Presentar una carta por parte del profesional responsable con una descripción amplia del material de empaque que incluya material y color del tapón y frasco, tanto para vial con polvo como para el vial con agua inyectable.
5. Referente al estudio de estabilidad le notificamos que no cumple con lo establecido en el Art. 20 del Reglamento General de la Ley de Medicamentos, debido a que las condiciones del estudio no corresponde con la zona climática IV indicada para El salvador. Según el RTCA 11.01.04:10 de Estudios de Estabilidad las condiciones para realizar estudios acelerados de productos que requieren refrigeración es  $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$  con  $60\%\pm 5\%$  de HR, por 6 meses, y lo han presentado para 9 meses.

CMAO

El estudio de 40°C/75%HR no aplica para productos que requieren refrigeración. Por estos motivos el estudio de estabilidad no se aprueba para nuestras condiciones climáticas de El Salvador y no se podrá garantizar la seguridad y eficacia del producto, a menos que comprueben con Estudios de Estabilidad para zona climática IV (refrigeración).

6. En estudio de estabilidad le solicitamos corregir la traducción de pág. 7/14.
7. Presentar las conclusiones de estudio de estabilidad con firma de profesional responsable.
8. Le solicitamos presentar la monografía química de los principios activos traducidos al castellano.
9. Referente a los proyectos de empaque le notificamos que el Estudio de Estabilidad no ampara las condiciones de almacenamiento para 2°C y 8°C, según RTCA 11.01.04:10.
10. En validación de método analítico le solicitamos presentar la descripción detallada del procedimiento analítico.
11. Presentar el Método de Fabricación del Producto.

  
f.   
Dra. Beatriz Clará de Doratt  
JEFE DE UNIDAD DE REGISTRO

  
2  
CMAO

## 4.1.2 Certificado de Registro Sanitario Beriplex™ P/N 250 UI:

No. 44306



**DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS**  
**Republica de El Salvador, C.A.**

DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS: Santa Tecla, siete horas cincuenta y seis minutos del día uno de abril de dos mil dieciseis.

Vista la solicitud presentada por el Lic. CARLOS JUAN JOSÉ REGALADO PAZ de este domicilio, en su calidad de Apoderado de CSL BEHRING GmbH de ALEMANIA, contraída a que se le conceda a su representada licencia para importar y vender dentro del territorio nacional el Producto Biológico denominado "**BERIPLEX® P/N 250**", con la fórmula de composición e indicación terapéutica expresada en dicha solicitud, sera fabricado por: ALEMANIA.

Tramitada que fue en legal forma dicha solicitud y de conformidad con el Art. 29 de la ley de Medicamentos vigente a partir del dos de abril de dos mil doce y al ACUERDO 14.16.5 DEL ACTA 05.2016 DE LA QUINTA SESIÓN ORDINARIA, celebrada el día diecisiete de marzo de dos mil dieciseis, esta Dirección RESUELVE: autorizar la importación y expendio dentro del territorio nacional, de el Producto Biológico denominado "**BERIPLEX® P/N 250**", con la siguiente FORMULA DE COMPOSICION: Cada Vial contiene:

**Excipientes :**

**Indicación Terapéutica:** Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en la deficiencia adquirida de los factores de coagulación del complejo de protrombina, como la deficiencia causada por el tratamiento de antagonistas de la vitamina K, o en caso de sobredosis con antagonistas de la vitamina K, cuando se requiere una rápida corrección de esta deficiencia.  
Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en la deficiencia congénita de alguno de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, cuando no se dispone de un producto purificado del factor de coagulación específico.

**Fabricado en:** ALEMANIA por CSL BEHRING GMBH., quedando autorizada su venta **CON RECETA MEDICA.**

**Presentación(es) comercial(es):** CAJA X 1 VIAL DE VIDRIO TIPO II INCOLORO X 17 mL LA CAJA CONTIENE: 1 VIAL X 17 mL CON POLVO LIOFILIZADO + 1 VIAL X 10 mL DE AGUA PARA INYECTABLES + 1 DISPOSITIVO DE TRANSFERENCIA CON FILTRO 20/20. .

**Vida útil autorizada:** 24 MESES.

URV-P-01-POI-05\_H-02 YC

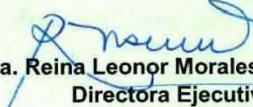
44306

Tiéndose como **Profesional Responsable** de el producto biológico a \_\_\_\_\_  
, Químico Farmacéutico.

Habiendo cumplido con los requisitos legales, queda inscrita(o) el producto biológico  
"BERIPLEX® P/N 250", al número \_\_\_\_\_

Y de conformidad al Art.34 de la Ley de Medicamentos. Esta inscripción tiene validez por CINCO  
AÑOS. Transcurrido este plazo deberá renovarse dicha inscripción presentando nuevo  
CERTIFICADO DE LIBRE VENTA, advirtiéndole que de no hacerlo quedará caducado el registro.

Esta Licencia vence el día diecisiete de marzo de dos mil veintiuno. No obstante, esta Dirección  
podrá **REVOCAR** la misma si los derechos de anualidad no son cancelados en los primeros tres  
meses de cada año o en cualquier otra de las condiciones establecidas en el Art.35 de la Ley de  
Medicamentos.

  
Dra. Reina Leonor Morales de Acosta  
Directora Ejecutiva



## 4.2 Sometimiento de solicitud de Registro Sanitario ante la DNM de Beriplex™ P/N 500 UI:



DIRECCION NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
FORMULARIO PARA EL REGISTRO SANITARIO O INSCRIPCIÓN DE  
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS



URV-P-01-POI-01\_H-01

BERIPLEX® P/N 500	23482	
NOMBRE DEL PRODUCTO (como se comercializará en El Salvador)	N° DE SOLICITUD	N° DE COMPROBANTE DE PAGO
	ESPACIO EXCLUSIVO DNM	

### I. PRESENTACION DE LA DOCUMENTACIÓN

REQUISITOS	NUMERACION DE FOLIOS	PRESENTA EL REQUISITO (ESPACIO EXCLUSIVO DNM)	
		SI	NO
1. FORMULARIO	FOLIO(S): 1-6		
SUB-EXPEDIENTE QUIMICO FARMACÉUTICO			
2. CERTIFICADO DE LIBRE VENTA (Cuando aplique)	FOLIO(S): 7-70		
3. CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (Cuando aplique)	FOLIO(S): 71-99		
4. CONTRATO DE FABRICACION (Cuando aplique)	FOLIO(S):		
5. FÓRMULA CUALI CUANTITATIVA ORIGINAL	FOLIO(S): 100-112		
6. ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO ORIGINAL	FOLIO(S): 113-115		
7. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	FOLIO(S): 116-273		
8. MONOGRAFÍA QUÍMICA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS ORIGINAL	FOLIO(S): 274-286		
9. PROYECTO DE EMPAQUE (PRIMARIO Y SECUNDARIO)	FOLIO(S): 287-295		
10. INFORMACIÓN TÉCNICO CIENTÍFICA ADICIONAL (Opcional)	FOLIO(S):		
SUB-EXPEDIENTE DE LABORATORIO			
11. FÓRMULA CUALI CUANTITATIVA COPIA	FOLIO(S):		
12. ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO COPIA	FOLIO(S):		
13. MONOGRAFÍA QUÍMICA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS COPIA	FOLIO(S):		
14. MÉTODO DE ANÁLISIS DE PRODUCTO TERMINADO	FOLIO(S): 296-345		
SUB-EXPEDIENTE MÉDICO			
15. EJEMPLAR DE INSERTO, PROSPECTO O INSTRUCTIVO	FOLIO(S): 346-350		
16. PROYECTO DE EMPAQUE (PRIMARIO Y SECUNDARIO)	FOLIO(S):		
17. INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA	FOLIO(S): 351-369		
18. DATOS DE PRUEBA (cuando aplique)	FOLIO(S):		

RECIBIDO  
RESPONDENCIA  
DNM

13-08-15  
11:00 am

Maritza Salmerón  
Asistente Técnico Administrativo

## 4.2.1 Resultado de la Revisión por parte de la DNM respecto a Beriplex™ P/N 500 UI. Solicitud de información adicional:



URV-P-01-POI-02\_H-02

Santa Tecla, La Libertad, 18 de septiembre de 2015.-

**Lic. HERBERT RIGOBERTO MANZANO AYALA**

**CSL BERRING GmbH**

**PRESENTE.-**

En referencia a su trámite de Reconocimientos de Registro Sanitario Extranjero, en el que solicitan **NUEVO REGISTRO SANITARIO** del producto **BERIPLEX® P/N 500**, con número de solicitud **23482** por este medio se hace de su conocimiento que de conformidad al dictamen emitido por el analista de la Unidad de Registro, se les informa que previo a resolver se deberá solventar:

1. Referente a la licencia, según Art. 1 del Decreto No.34 deberá presentar una licencia o registro sanitario de un agencia reguladora nivel IV o de los países parte mencionado en Decreto. Asimismo le solicitamos presentar documento vigente.
2. En formula cuali-cuantitativa le solicitamos: a) presentar con firma original por el titular o fabricante, b) incluir el pH requerido para los excipientes HCl y NaOH, c) la traducción de formula debe incluir la firma del profesional Responsable en El Salvador.  
Nota: en formula no aceptamos ni siglas, ni abreviaciones, según RTCA 11.03.59:11 y Art. 20 del Reglamento General de la Ley de Medicamentos.
3. Presentar Certificado de Análisis de Producto Terminado según Art. 20 del Reglamento General de la Ley de Medicamentos.
4. Presentar una carta por parte del profesional responsable con una descripción amplia del material de empaque que incluya material y color del tapón y frasco, tanto para vial con polvo como para el vial con agua inyectable.
5. Referente al estudio de estabilidad le notificamos que no cumple con lo establecido en el Art. 20 del Reglamento General de la Ley de Medicamentos, debido a que las condiciones del estudio no corresponde con la zona climática IV indicada para El salvador. Según el RTCA 11.01.04:10 de Estudios de Estabilidad las condiciones para realizar estudios

09/09/15

acelerados de productos que requieren refrigeración es  $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$  con  $60\%\pm 5\%$  de HR, por 6 meses, y lo han presentado para 36 meses.

El estudio de  $40^{\circ}\text{C}/75\%\text{HR}$  no aplica para productos que requieren refrigeración. Por estos motivos el estudio de estabilidad no se aprueba para nuestras condiciones climáticas de El Salvador y no se podrá garantizar la seguridad y eficacia del producto, a menos que comprueben con Estudios de Estabilidad para zona climática IV (refrigeración).



6. Presentar las conclusiones de estudio de estabilidad con firma de profesional responsable.
7. Presentar en Estudios de Estabilidad la descripción de los lotes seleccionados específico para BERIPLEX\* P/N 500.
8. Le solicitamos presentar la monografía química de los principios activos traducidos al castellano.
9. Referente a los proyectos de empaque le notificamos que el Estudio de Estabilidad no ampara las condiciones de almacenamiento para  $2^{\circ}\text{C}$  y  $8^{\circ}\text{C}$ , según RTCA 11.01.04:10.
10. En validación de método analítico le solicitamos presentar la descripción detallada del procedimiento analítico.
11. Presentar el Método de Fabricación del Producto.

  
  
Dra. Beatriz Clará de Doratt  
JEFE DE UNIDAD DE REGISTRO



## 4.2.2 Certificado de Registro Sanitario Beriplex™ P/N 500 UI

No. 43386



**DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS**  
Republica de El Salvador, C.A.

DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS: Santa Tecla, doce horas dieciseis minutos del día veintidos de febrero de dos mil dieciseis.

Vista la solicitud presentada por \_\_\_\_\_ de este domicilio, en su calidad de Apoderado de CSL BEHRING GmbH de ALEMANIA, contraída a que se le conceda a su representada licencia para importar y vender dentro del territorio nacional el Producto Biológico denominado "**BERIPLEX® P/N 500**", con la fórmula de composición e indicación terapéutica expresada en dicha solicitud, sera fabricado por: ALEMANIA.

Tramitada que fue en legal forma dicha solicitud y de conformidad con el Art. 29 de la ley de Medicamentos vigente a partir del dos de abril de dos mil doce y al ACUERDO 9.16.8 DEL ACTA 03.2016 DE LA TERCERA SESIÓN ORDINARIA, celebrada el día dieciocho de febrero de dos mil dieciseis, esta Dirección RESUELVE: autorizar la importación y expendio dentro del territorio nacional, de el Producto Biológico denominado "**BERIPLEX® P/N 500**", con la siguiente FORMULA DE COMPOSICION:

**Indicación Terapéutica:** Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en la deficiencia adquirida de los factores de coagulación del complejo de protrombina, como la deficiencia causada por el tratamiento de antagonistas de la vitamina K, o en caso de sobredosis con antagonistas de la vitamina K, cuando se requiere una rápida corrección de esta deficiencia. Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en la deficiencia congénita de alguno de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, cuando no se dispone de un producto purificado del factor de coagulación específico.

**Fabricado en:** ALEMANIA por CSL BEHRING GMBH., quedando autorizada su venta **CON RECETA MEDICA.**

**Presentación(es) comercial(es):** CAJA X 1 VIAL DE VIDRIO TIPO II INCOLORO X 30 mL LA CAJA CONTIENE: 1 VIAL X 30 mL CON POLVO LIOFILIZADO + 1 VIAL X 20 mL DE AGUA PARA INYECTABLES + 1 DISPOSITIVO DE TRANSFERENCIA CON FILTRO 20/20. .

**Vida útil autorizada:** 24 MESES.

URV-P-01-POI-05\_H-02 YC

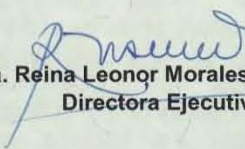


Tiéndose como **Profesional Responsable** de el producto biológico a  
, Químico Farmacéutico.

Habiendo cumplido con los requisitos legales, queda inscrita(o) el producto biológico  
"BERIPLEX® P/N 500", al número

Y de conformidad al Art.34 de la Ley de Medicamentos. Esta inscripción tiene validez por CINCO  
AÑOS. Transcurrido este plazo deberá renovarse dicha inscripción presentando nuevo  
CERTIFICADO DE LIBRE VENTA, advirtiéndole que de no hacerlo quedará caducado el registro.

Esta Licencia vence el día dieciocho de febrero de dos mil veintiuno. No obstante, esta Dirección  
podrá **REVOCAR** la misma si los derechos de anualidad no son cancelados en los primeros tres  
meses de cada año o en cualquier otra de las condiciones establecidas en el Art.35 de la Ley de  
Medicamentos.

  
Dra. Reina Leonor Morales de Acosta  
Directora Ejecutiva



**4.3 Sometimiento de solicitud de Registro Sanitario ante la DNM de Beriplex™  
P/N 1000 UI:**



**DIRECCION NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
FORMULARIO PARA EL REGISTRO SANITARIO O INSCRIPCIÓN DE  
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**



URV-P-01-POI-01\_H-01

BERIPLEX® P/N 1000	23483	
NOMBRE DEL PRODUCTO (como se comercializará en El Salvador)	N° DE SOLICITUD	N° DE COMPROBANTE DE PAGO
ESPACIO EXCLUSIVO DNM		

**I. PRESENTACION DE LA DOCUMENTACIÓN**

REQUISITOS	NUMERACION DE FOLIOS	PRESENTA EL REQUISITO (ESPACIO EXCLUSIVO DNM)	
		SI	NO
1. FORMULARIO	FOLIO(S): 1-6		
SUB-EXPEDIENTE QUÍMICO FARMACÉUTICO			
2. CERTIFICADO DE LIBRE VENTA (Cuando aplique)	FOLIO(S): 7-49		
3. CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (Cuando aplique)	FOLIO(S): 50-78		
4. CONTRATO DE FABRICACION (Cuando aplique)	FOLIO(S):		
5. FÓRMULA CUALI CUANTITATIVA ORIGINAL	FOLIO(S): 79-91		
6. ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO ORIGINAL	FOLIO(S): 92-94		
7. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	FOLIO(S): 95-253		
8. MONOGRAFÍA QUÍMICA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS ORIGINAL	FOLIO(S): 254-266		
9. PROYECTO DE EMPAQUE (PRIMARIO Y SECUNDARIO)	FOLIO(S): 267-276		
10. INFORMACIÓN TÉCNICO CIENTÍFICA ADICIONAL (Opcional)	FOLIO(S):		
SUB-EXPEDIENTE DE LABORATORIO			
11. FÓRMULA CUALI CUANTITATIVA COPIA	FOLIO(S):		
12. ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO COPIA	FOLIO(S):		
13. MONOGRAFÍA QUÍMICA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS COPIA	FOLIO(S):		
14. MÉTODO DE ANÁLISIS DE PRODUCTO TERMINADO	FOLIO(S): 277-308		
SUB-EXPEDIENTE MÉDICO			
15. EJEMPLAR DE INSERTO, PROSPECTO O INSTRUCTIVO	FOLIO(S): 309-313		
16. PROYECTO DE EMPAQUE (PRIMARIO Y SECUNDARIO)	FOLIO(S):		
17. INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA	FOLIO(S): 314-332		
18. DATOS DE PRUEBA (cuando aplique)	FOLIO(S):		

Marilva Salazar  
Asistente Técnico Administrativo  
**RECIBIDO**  
RESPONSABILIDAD  
DNM  
Fecha: 19-08-15  
Hora: 11:00 am  
Firma: [Signature]

### 4.3.1 Resultado de la Revisión por parte de la DNM respecto a Beriplex™ P/N 1000 UI. Solicitud de información adicional:



URV-P-01-POI-02\_H-02

Santa Tecla, La Libertad, 18 de septiembre de 2015.-

**LIC. HERBERT RIGOBERTO MANZANO AYALA**

**CSL BEHRING GmbH**

**PRESENTE.-**

En referencia a su trámite de Reconocimientos de Registro Sanitario Extranjero, en el que solicitan **NUEVO REGISTRO SANITARIO** del producto **BERIPLEX® P/N 1000**, con número de solicitud **23483** por este medio se hace de su conocimiento que de conformidad al dictamen emitido por el analista de la Unidad de Registro, se les informa que previo a resolver se deberá solventar:

1. Referente a la licencia, según Art. 1 del Decreto No.34 deberá presentar una licencia o registro sanitario de un agencia reguladora nivel IV o de los países parte mencionado en Decreto. Asimismo le solicitamos presentar documento vigente.
2. En formula cuali-cuantitativa le solicitamos: a) presentar con firma original por el titular o fabricante, b) incluir el pH requerido para los excipientes HCl y NaOH.  
Nota: en formula no aceptamos ni siglas, ni abreviaciones, según RTCA 11.03.59:11 y Art. 20 del Reglamento General de la Ley de Medicamentos.
3. Presentar Certificado de Análisis de Producto Terminado según Art. 20 del Reglamento General de la Ley de Medicamentos.
4. Presentar una carta por parte del profesional responsable con una descripción amplia del material de empaque que incluya material y color del tapón y frasco, tanto para vial con polvo como para el vial con agua inyectable.
5. Referente al estudio de estabilidad le notificamos que no cumple con lo establecido en el Art. 20 del Reglamento General de la Ley de Medicamentos, debido a que las condiciones del estudio no corresponde con la zona climática IV indicada para El salvador. Según el RTCA 11.01.04:10 de Estudios de Estabilidad las condiciones para realizar estudios

CMO

acelerados de productos que requieren refrigeración es  $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$  con  $60\%\pm 5\%$  de HR, por 6 meses (acelerado), y lo han presentado para 36 meses.

El estudio de  $40^{\circ}\text{C}/75\%\text{HR}$  no aplica para productos que requieren refrigeración. Por estos motivos el estudio de estabilidad no se aprueba para nuestras condiciones climáticas de El Salvador y no se podrá garantizar la seguridad y eficacia del producto, a menos que comprueben con Estudios de Estabilidad para zona climática IV (refrigeración).



6. Presentar las conclusiones de estudio de estabilidad con firma de profesional responsable.
7. Presentar en Estudios de Estabilidad la descripción de los lotes seleccionados específico para BERIPLEX® P/N 1000.
8. Le solicitamos presentar la monografía química de los principios activos traducidos al castellano.
9. Referente a los proyectos de empaque le notificamos que el Estudio de Estabilidad no ampara las condiciones de almacenamiento para  $2^{\circ}\text{C}$  y  $8^{\circ}\text{C}$ , según RTCA 11.01.04:10.
10. Presentar Método de análisis de producto terminado validado (Procedimiento analítico, resultados y conclusiones).
11. En formulario le solicitamos incluir la vida útil propuesta.
12. Presentar el Método de Fabricación del Producto.

f.   
  
Dra. Beatriz Clará de Doratt  
JEFE DE UNIDAD DE REGISTRO



### 4.3.2 Certificado de Registro Sanitario Beriplex™ P/N 1000 UI

No. 43385



**DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS**  
Republica de El Salvador, C.A.

DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS: Santa Tecla, doce horas trece minutos del día veintidos de febrero de dos mil dieciseis.

Vista la solicitud presentada por el Lic. \_\_\_\_\_ de este domicilio, en su calidad de Apoderado de CSL BEHRING GmbH de ALEMANIA, contraída a que se le conceda a su representada licencia para importar y vender dentro del territorio nacional el Producto Biológico denominado "**BERIPLEX® P/N 1000**", con la fórmula de composición e indicación terapéutica expresada en dicha solicitud, sera fabricado por: ALEMANIA.

Tramitada que fue en legal forma dicha solicitud y de conformidad con el Art. 29 de la ley de Medicamentos vigente a partir del dos de abril de dos mil doce y al ACUERDO 9.16.8 DEL ACTA 03.2016 DE LA TERCERA SESIÓN ORDINARIA, celebrada el día dieciocho de febrero de dos mil dieciseis, esta Dirección RESUELVE: autorizar la importación y expendio dentro del territorio nacional, de el Producto Biológico denominado "**BERIPLEX® P/N 1000**", con la siguiente FORMULA DE COMPOSICION:

**Indicación Terapéutica:** Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en la deficiencia adquirida de los factores de coagulación del complejo de protrombina, como la deficiencia causada por el tratamiento de antagonistas de la vitamina K, o en caso de sobredosis con antagonistas de la vitamina K, cuando se requiere una rápida corrección de esta deficiencia. Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en la deficiencia congénita de alguno de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, cuando no se dispone de un producto purificado del factor de coagulación específico.

**Fabricado en:** ALEMANIA por CSL BEHRING GMBH., quedando autorizada su venta **CON RECETA MEDICA.**

**Presentación(es) comercial(es):** CAJA X 1 VIAL DE VIDRIO TIPO II INCOLORO X 50 mL LA CAJA CONTIENE: 1 VIAL X 50 mL CON POLVO LIOFILIZADO + 1 VIAL X 40 mL DE AGUA PARA INYECTABLES + 1 DISPOSITIVO DE TRANSFERENCIA CON FILTRO 20/20. .

URV-P-01-POI-05\_H-02 YC

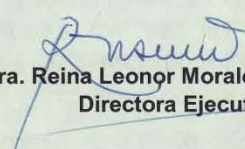
**Vida útil autorizada:** 24 MESES.

Tiéndose como **Profesional Responsable** de el producto biológico a  
, Químico Farmacéutico.

Habiendo cumplido con los requisitos legales, queda inscrita(o) el producto biológico  
"BERIPLEX® P/N 1000", al número

Y de conformidad al Art.34 de la Ley de Medicamentos. Esta inscripción tiene validez por CINCO  
AÑOS. Transcurrido este plazo deberá renovarse dicha inscripción presentando nuevo  
CERTIFICADO DE LIBRE VENTA, advirtiéndole que de no hacerlo quedará caducado el registro.

Esta Licencia vence el día dieciocho de febrero de dos mil veintiuno. No obstante, esta Dirección  
podrá **REVOCAR** la misma si los derechos de anualidad no son cancelados en los primeros tres  
meses de cada año o en cualquier otra de las condiciones establecidas en el Art.35 de la Ley de  
Medicamentos.

  
Dra. Reina Leonor Morales de Acosta  
Directora Ejecutiva



## **5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

### **5.1 Armado y sometimiento de los Expedientes para Registro Sanitario**

El proceso para el armado de los expedientes para Registro Sanitario de las tres presentaciones de Beriplex™ (250, 500, 1000 UI) inició en febrero de 2015, al hacer la solicitud a CSL Behring GmbH, fabricante del medicamento, del envío de los cinco módulos del CTD de Beriplex™ y así se analizó y seleccionó la información disponible en base a los requerimientos que dicta el Reglamento Especial para el Reconocimiento de Registros Sanitarios Extranjeros, en lo sucesivo Reglamento de Reconocimiento Extranjero (RRE).

En la tabla 5 columnas 1 y 2 se muestran los requisitos a cumplirse por reglamento y las alternativas regulatorias que se propusieron como información sustitutiva o equivalente disponible para completar dichos requisitos.

Para poder someter los expedientes, se pagó para cada uno la cuota de derechos establecida por la DNM para la revisión, y si procede, el otorgamiento de registro sanitario. Se llenaron los formularios para cada una y se siguió el orden que ahí se indica para el armado de los expedientes.

El requisito principal, base de este procedimiento de Registro, es la presentación de la copia simple de los Registros Sanitarios de Beriplex™ P/N 250, 500 y 1000 UI obtenidos por parte de una autoridad sanitaria de referencia mundial y/o que se encuentre incluida en el listado mencionado en el RRE. En este caso, Alemania es el país fabricante del medicamento a registrar y cuya autoridad sanitaria, el Paul Ehrlich Institute (PEI), cuenta con el reconocimiento internacional de ser una autoridad sanitaria de referencia, por lo que solicitamos al corporativo los documentos de registro en ese país. Los documentos recibidos fueron, el Registro inicial de cada presentación y sus respectivas Renovaciones (cabe mencionar que las renovaciones de Registro Sanitario en el estado alemán, tienen validez por tiempo ilimitado por lo que no hubo disponibilidad de documentos de renovaciones posteriores).

El objetivo de la presentación de estos documentos, es que así, la autoridad sanitaria de El Salvador, da el reconocimiento de que el medicamento en cuestión, ya ha tenido un proceso detallado y exhaustivo de evaluación de la calidad semejante y hasta superior a los establecidos que pudieran realizarse en este país centroamericano.

Una vez cubierto este requisito base, se solicitó además en cumplimiento al RRE, una serie de requisitos legales y técnicos adicionales mínimos, en comparación al procedimiento local de registro regular; estos requisitos también reafirman que el medicamento es seguro, eficaz y de calidad. A partir de esto, se considera a este tipo de procedimiento de registro, como *fast track*, al ser menor el número de requisitos y la autoridad sanitaria determine el otorgamiento del registro sanitario en un menor tiempo.

En El Salvador los documentos legales presentados requirieron de apostilla, al pertenecer este país al Convenio de la Haya. La apostilla consiste en una hoja que se adhiere al documento legal en cuestión, e incluye la información que se puede observar en la imagen 3; cabe resaltar que la apostilla solo certifica la autenticidad de las firmas del documento y no certifica el contenido del documento para el cual se expidió.

Los documentos legales apostillados entregados fueron: Carta de Representación, CPP y GMP.

La carta de representación (PoA), emitido por CSLB GmbH para el Distribuidor local de los medicamentos de CSLB en El Salvador, le permitió realizar toda acción relacionada a los registros sanitarios y a la comercialización de los medicamentos en el país.

A su vez, debido a las facultades especiales que CSLB GmbH le otorgó al Distribuidor local (mandatario) éste último le otorgó el poder de representación al Químico Farmacéutico responsable del sometimiento de los expedientes de CSL Behring ante la autoridad sanitaria.

El CPP y GMP originales fueron emitidos por la autoridad sanitaria competente alemana, el Regierungspräsidium Darmstadt.



Siendo el CPP un documento técnico-legal indispensable que presenta información relevante sobre un producto terminado registrado, fue emitido por el país de origen (exportador) al país importador que indica el estatus de comercialización, el estatus de las Buenas Prácticas de Manufactura y la información técnico-científica del producto actualmente autorizadas en el país certificador, etiquetado o Resumen de las Características del Producto (SmPC).

Mientras que el certificado GMP presentado avala el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura, el cual fue emitido como resultado de la realización de una visita de inspección al sitio de manufactura de CSL Behring ubicado en Marburgo, Alemania.

Esta inspección es un proceso de aseguramiento de la calidad que verifica que los medicamentos son elaborados en una sucesión de etapas consistente y controlada con los estándares de calidad establecidos apropiados para el uso previsto y como es requerido por la especificación del producto.

Como se muestra en la tabla 5, se realizó un análisis de los requerimientos solicitados en el RRE y, en algunos casos se tuvo que someter una propuesta de alternativa regulatoria, en sustitución a lo solicitado.

Dado que en Europa el producto se almacena a temperatura ambiente y sabiendo que El Salvador pertenece a la zona climática IV de acuerdo a ICH, es decir, que para comprobar la estabilidad de un medicamento a temperatura ambiente, las pruebas de calidad a realizarse al producto terminado, deben estar dentro de los rangos de condiciones de almacenamiento de 30 °C y 70% HR.

De primera intención, se visualizó que para El Salvador también se manejara a temperatura ambiente por las ventajas logísticas, sin embargo, tomando como base los estudios de estabilidad disponibles (2 - 25 °C), se analizó el numeral 4.1 Condiciones para realizar estudios acelerados de estabilidad, del RTCA 11.01.04:10 Productos farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de medicamentos para uso Humano, que de acuerdo a la Tabla 6, establece que es posible presentar estudios de estabilidad

realizados a condiciones de almacenamiento de  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  con  $60\% \pm 5\%$  HR, en caso de que los medicamentos se almacenen en condiciones de refrigeración.

**Tabla 6. Condiciones para realizar estudios de estabilidad de los medicamentos que requieren refrigeración.**

CONDICIONES PARA REALIZAR ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN REFRIGERACIÓN		
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	PERIODO MÍNIMO	FRECUENCIA DE ANALISIS
$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ con $60\% \pm 5\%$ de humedad relativa	No menor de 6 meses	Inicial, 3 y 6 meses

Al presentar esta documentación en los dossier de registro, se procedió a realizar el proyecto de etiquetado con las condiciones de almacenamiento en refrigeración (Conservar en refrigeración entre  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

La creación de los proyectos de etiquetado fue que más tiempo tomó en completarse, al tener que realizar las revisiones de traducción del inglés al español y corregir los términos técnicos de cajas, etiquetas e inserto, de tal manera que la información coincidiera entre ellos.

Otro punto que se tomó en cuenta al realizar el proyecto de etiquetado, fue la importancia de homologación de las leyendas de los materiales de empaque en la región de Latinoamérica, ya que esto representa una ventaja comercial y logística para la compañía. Por lo que se realizaron algunas modificaciones en las leyendas precautorias, para así cumplir con algunos requerimientos especiales de la regulación de estos países y así poder utilizarlos cuando se registre Beriplex™ P/N en estos.

Finalmente, los expedientes de Registro Sanitario para las tres presentaciones de Beriplex™ (250, 500, 1000 UI) se sometieron ante la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) en agosto de 2015.

## **5.2 Información complementaria a solicitud de la DNM**

Se obtuvo respuesta de la DNM en octubre de 2015 por medio de oficios para cada presentación, en los que previo a la resolución de otorgamiento de Registro Sanitario se nos solicitó presentar información complementaria, la cual se observa en la tabla 5 columna 3.

Se compiló la información completa solicitada y se sometió a principios de enero de 2015, siendo requisitos que pudimos reunir con la información ya presentada, ya que en su mayoría lo que se requirió, fueron traducciones de lo presentado o esa misma información presentada de manera más clara o detallada y de acuerdo a lo que establecen los Reglamentos Técnicos Centroamericanos (RTCA).

## **5.3 Homologación de requisitos de Registro Sanitario en Centroamérica**

Como resultado de la primera evaluación realizada por la DNM, surgió la solicitud de información adicional descrita en el punto anterior, la cual requería ser presentada de acuerdo a RTCA. Con la recién y creciente implementación de estos reglamentos, cuyo objetivo es el de homologar los requisitos de registro sanitario en los países centroamericanos, cada requisito solicitado en el RRE, se puede consultar en el respectivo RTCA para su cumplimiento.

Los diferentes RTCA, son:

RTCA 11.03.59.11. Productos farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Requisitos de registro sanitario.

RTCA 11.03.39: 06. Productos farmacéuticos. Validación de Métodos analíticos para la Evaluación de la calidad de los Medicamentos

RTCA 11.01.02:04. Productos farmacéuticos. Etiquetado de productos farmacéuticos para uso humano

RTCA 11.03.42:07. Productos farmacéuticos medicamentos de uso humano buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica

RTCA 11.03.47:07. Productos farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la calidad.

Cada uno de estos RTCA son la base para las características que deben cumplir los requisitos de registro sanitario en cada país que forma parte de SICA (Sistema de Integración Centroamericano): Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua y Panamá; países adscritos a la homologación por medio de los RTCA.

En teoría, al aplicar el proceso de “Reconocimiento Mutuo de Registro Sanitario”, el registro sanitario de los medicamentos ya registrados en alguno de los Estados miembros, puede ser reconocido en cualquier otro de estos Estados, al simplemente presentar una serie de documentación legal del medicamento; gracias a la homologación, cada país miembro tiene la certeza de que el proceso de otorgamiento de registro en el país centroamericano correspondiente se llevó conforme a requisitos estándar en cumplimiento con cada regulación local.

En la práctica aún no se finiquitan los términos de reconocimiento mutuo entre los países miembros.

Estos Reglamentos (RTCA), que fueron creados en 2012, ofrecen la oportunidad de brindar un acceso a los medicamentos de manera rápida y eficaz a la población centroamericana.

En el caso de El Salvador al darle reconocimiento al registro sanitario ya otorgado por una autoridad sanitaria extranjera de referencia, reconociendo que el medicamento fue sujeto a un proceso adecuado de la revisión de la seguridad, calidad y eficacia, que en comparación con otros países latinoamericanos en los que el otorgamiento de registro sanitario puede tardarse hasta 2 años, El Salvador, con este Reglamento brinda la oportunidad de obtenerlo en un periodo, teórico de 10 días y en la práctica de alrededor de 6 meses, lo cual sigue siendo un periodo de tiempo corto.

Se seleccionó El Salvador al contar con esta alternativa regulatoria por ser un proceso de revisión y autorización más corto y por la reducción de requisitos; al obtenerse la

aprobación en menor tiempo, la oportunidad de comercialización del producto a través de COMISCA es inmediata con impacto en 7 países de Centroamérica y el Caribe.

#### **5.4 Obtención de Registro Sanitario de Beriplex™ en El Salvador**

El Registro Sanitario de Beriplex™ P/N 250, 500 y 1000 UI tendrán una vigencia de cinco años en El Salvador, transcurrido este plazo, tales registros sanitarios deberán renovarse.

## **6. CONCLUSIÓN**

Al haberse obtenido los registros sanitarios se concluye que la información que se seleccionó y sometió fue la correcta, aunque alguna de ella fue información substitutiva equivalente o complementaria. Este otorgamiento de registros sanitarios de Beriplex™ P/N en El Salvador, da la oportunidad de importación y venta en este país, sino que también el producto se pone a disposición de la población de los siete países miembros de COMISCA, y este medicamento, es un producto de calidad, seguro y eficaz para el control de hemorragias y restauración rápida de los niveles de todos los factores de coagulación dependientes de la vitamina K.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Data on file. Beriplex Package Insert. CSL Behring 2014.
- (2) CSL Behring. Beriplex<sup>®</sup> P/N. Consultado el 21 de septiembre del 2015.  
<http://www.beriplex.de/>
- (3) Decreto N° 38. Constitución De La Republica De El Salvador. Diario Oficial de la República de El Salvador N° 234 Tomo N° 281. República De El Salvador, 15 de diciembre de 1983.
- (4) Decreto No. 1008. Ley de Medicamentos. Diario Oficial de la República de El Salvador N° 43, Tomo N° 394. República De El Salvador, 2 de marzo de 2012.
- (5) Decreto No. 245. Reglamento General de la Ley de Medicamentos. Diario Oficial de la República de El Salvador N° 43, Tomo N° 397. República De El Salvador, 18 de diciembre de 2012.
- (6) Decreto No. 34. Reglamento Especial Para El Reconocimiento De Registros Sanitarios Extranjeros. Diario Oficial N° 43 Tomo N° 398. República De El Salvador, 27 de febrero de 2013.
- (7) Guía Del Usuario/Unidad De Registro. Procedimiento para solicitar el Reconocimiento de registros sanitarios extranjeros. Dirección Nacional de Medicamentos. El Salvador. Consultado el 17 de agosto del 2015.  
[http://medicamentos.gob.sv/index.php?option=com\\_phocadownload&view=category&id=24:unidad-de-registro-productos-farmaceuticos&Itemid=115](http://medicamentos.gob.sv/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=24:unidad-de-registro-productos-farmaceuticos&Itemid=115)
- (8) Guía del usuario para la inscripción de nuevos registros. Código URV-P-01-POI-01\_G-01. Dirección Nacional de Medicamentos. El Salvador. Consultado el

17 de agosto del 2015.

[http://medicamentos.gob.sv/index.php?option=com\\_phocadownload&view=category&id=24:unidad-de-registro-productos-farmaceuticos&Itemid=115](http://medicamentos.gob.sv/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=24:unidad-de-registro-productos-farmaceuticos&Itemid=115)

<sup>(9)</sup> Paul Ehrlich Institute. Marketing Authorisation of Medicinal Products for Human Use. Consultado el 20 de agosto del 2015.

<http://www.pei.de/EN/information/license-applicants/marketing-authorisation-human-use/marketing-authorisation-human-node.html>

<sup>(10)</sup> Paul Ehrlich Institute. National Procedure. Consultado el 21 de agosto del 2015. <http://www.pei.de/EN/information/license-applicants/marketing-authorisation-human-use/procedures/national-procedure/national-procedure-node.html>

<sup>(11)</sup> Paul Ehrlich Institute. Duties of the Paul Ehrlich Institute. Consultado el 20 de agosto del 2015. <http://www.pei.de/EN/institute/duties/duties-node.html>

<sup>(12)</sup> Paul Ehrlich Institute. Marketing authorisation procedures. Consultado el 20 de agosto del 2015. <http://www.pei.de/EN/information/license-applicants/marketing-authorisation-human-use/procedures/procedures-node.html>

<sup>(13)</sup> Paul Ehrlich Institute. Centralised Procedure. Consultado el 20 de agosto del 2015. <http://www.pei.de/EN/information/license-applicants/marketing-authorisation-human-use/procedures/decentralised-procedure/decentralised-procedure-node.html>

<sup>(14)</sup> Paul Ehrlich Institute. Mutual Recognition Procedure (MR Procedure). Consultado el 25 de agosto del 2015. <http://www.pei.de/EN/information/license-applicants/marketing-authorisation-human-use/procedures/mutual-recognition/mutual-recognition-node.html>



(15) Paul Ehrlich Institute. Decentralised Procedure Consultado el 20 de agosto del 2015. [http://www.pei.de/EN/information/license-applicants/marketing-authorisation-human-use/procedures/decentralised-procedure/decentralised-procedure-node.html;jsessionid=F9DA1C2C650E2C1620A8DD8497B46126.1\\_cid329](http://www.pei.de/EN/information/license-applicants/marketing-authorisation-human-use/procedures/decentralised-procedure/decentralised-procedure-node.html;jsessionid=F9DA1C2C650E2C1620A8DD8497B46126.1_cid329)

(16) International Conference for Harmonisation. ICH Guidelines. Consultado el 2 de septiembre del 2015. <http://www.ich.org/products/guidelines.html>

(17) International Conference for Harmonisation. The Common Technical Document. Consultado el 2 de septiembre del 2015. <http://www.ich.org/products/ctd.html>

(18) International Conference for Harmonisation. Quality Guidelines. Consultado el 2 de septiembre del 2015. <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>

(19) International Conference for Harmonisation. International Conference for Harmonisation. Quality Guidelines. Q1A – Q1F Stability. Consultado el 2 de septiembre del 2015. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q1A\\_R2/Step4/Q1A\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf)

(20) International Conference for Harmonisation. International Conference for Harmonisation. Quality Guidelines. Q2 Analytical Validation. Consultado el 2 de septiembre del 2015. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q2\\_R1/Step4/Q2\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf)

(21) International Conference for Harmonisation. International Conference for Harmonisation. Quality Guidelines. Q6A – Q6B Specifications. Consultado el 2

de septiembre del 2015.  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf)

(22) European Medicines Agency. What we do. Consultado el 5 de septiembre del 2015.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42)

(23) European Medicines Agency. Biologicals: Drug product. Consultado el 5 de septiembre del 2015.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000351.jsp&mid=WC0b01ac058002956c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000351.jsp&mid=WC0b01ac058002956c)

(24) European Medicines Agency. Plasma-derived medicinal products. Consultado el 5 de septiembre del 2015.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/07/WC500109627.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/07/WC500109627.pdf)

(25) European Medicines Agency. Plasma master file. Consultado el 5 de septiembre del 2015.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003747.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003747.pdf)

(26) Data on file. PMF Beriplex™ P/N. CSL Behring 2015.

(27) European Medicines Agency. Product-information requirements. Consultado el 5 de septiembre del 2015.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000199.jsp&mid=WC0b01ac0580022bb3](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000199.jsp&mid=WC0b01ac0580022bb3)

(28) Farmacopea Europea, 8ª edición. 2015

(29) Sistema de Información sobre Comercio Exterior. Protocolo de Tegucigalpa a la carta de la Organización de Estados Centroamericanos. Consultado el 7 de septiembre del 2015.

<http://www.sice.oas.org/trade/sica/SG121391.asp>

(30) Juan Carlos Ulate. The Central American Integration System (SICA) and its efforts for the Harmonization of medicine regulation. Thomson Reuters. Noviembre 2014.

(31) Sistema de la Integración Centroamericana. Preguntas básicas sobre el Consejo de Ministros de Salud de Centroamerica (COMISCA). Consultado el 7 de septiembre del 2015.

[http://www.sica.int/busqueda/busqueda\\_basica.aspx?IdCat=15&IdMod=9&IdEnt=143](http://www.sica.int/busqueda/busqueda_basica.aspx?IdCat=15&IdMod=9&IdEnt=143)

(32) RTCA 11.03.59.11. Productos farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Requisitos de registro sanitario. Consultado el 7 de septiembre del 2015.

<http://www.medicamentos.com.gt/index.php/legislacion-vigente/resoluciones-comieco?limitstart=0>

(33) RTCA 11.01.04:10. Productos farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de medicamentos para uso Humano. Consultado el 7 de septiembre del 2015.

<http://www.medicamentos.com.gt/index.php/legislacion-vigente/resoluciones-comieco?limitstart=0>

(34) RTCA 11.03.39: 06. Productos farmacéuticos. Validación de Métodos analíticos para la Evaluación de la calidad de los Medicamentos. Consultado el 7 de septiembre del 2015.

<http://www.medicamentos.com.gt/index.php/legislacion-vigente/resoluciones-comieco?limitstart=0>

(35) RTCA 11.01.02:04. Productos farmacéuticos. Etiquetado de productos farmacéuticos para uso humano. Consultado el 8 de septiembre del 2015.

<http://www.medicamentos.com.gt/index.php/legislacion-vigente/resoluciones-comieco?limitstart=0>

(36) RTCA 11.03.42:07. Productos farmacéuticos medicamentos de uso humano buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica. Consultado el 8 de septiembre del 2015.

<http://www.medicamentos.com.gt/index.php/legislacion-vigente/resoluciones-comieco?limitstart=0>

(37) RTCA 11.03.47:07. Productos farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la calidad. Consultado el 9 de septiembre del 2015.

<http://www.medicamentos.com.gt/index.php/legislacion-vigente/resoluciones-comieco?limitstart=0>

(38) Ministerio de Salud Pública de la República de Guatemala. Resolución N° 93–2002 (COMIECO-XXIV). Procedimiento para el reconocimiento mutuo de registro sanitario de medicamentos con registro sanitario anterior a la entrada en vigencia de la Unión aduanera para los países miembros. Consultado el 9 de septiembre del 2015. <http://www.medicamentos.com.gt/index.php/legislacion-vigente/acuerdos>

(39) Secretaria de Integración Económica Centroamericana. Reglamento de Organización y Funcionamiento de los Consejos. Consultado el 9 de septiembre del 2015.

<http://www.sieca.int/Documentos/DocumentosMostrar.aspx?SegmentId=2&DocumentId=1097>

(40) Investopedia. Power of Attorney definition. Consultado el 9 de septiembre del 2015. <http://www.investopedia.com/terms/p/powerofattorney.asp#ixzz3w6vYNU7q>

(41) CSL Behring Germany site. Consultado el 17 de septiembre del 2015. <http://www.cslbehring.de/home>

(42) Página web de Droguería Americana S.A. de C.V. Consultado el 17 de septiembre del 2015. <http://www.americana.com.sv/>

(43) World Health Organization. Model certificate of a pharmaceutical product. Consultado el 25 de agosto del 2015. [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/regulation\\_legislation/certification/modelcertificate/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/certification/modelcertificate/en/)

(44) European Medicines Agency. Good-manufacturing-practice and good – distribution - practice compliance. Consultado el 25 de agosto del 2015. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000154.jsp&mid=WC0b01ac0580027088](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000154.jsp&mid=WC0b01ac0580027088)

(45) Data on file. Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación CSLB GmbH. CSL Behring 2015.

(46) Consulado de México. Apostilla y Legalización. Consultado el 21 de septiembre del 2015. <http://consulmex.sre.gob.mx/boise/index.php/component/content/article/40>

## 8. APÉNDICE

### Lista de siglas y abreviaturas

°C: Grados Celsius

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

ANVISA: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria

ARN: Autoridad Regulatoria Nacional de Referencia

CECMED: Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos

CHMP: Comité de la Agencia de Medicamentos de Uso Humano

CPP: Certificado de un Producto Farmacéutico (por sus siglas en inglés, *Certificate of a Pharmaceutical Product*)

CTD: Dossier (por sus siglas en inglés, Common Technical Dossier)

CoA: Certificado de análisis (por sus siglas en inglés, *Certificate of Analysis*)

COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

COMISCA: Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica

CSLB: CSL Behring

CSLB GmbH: CSL Behring Alemania

Da: Daltons

DNM: Dirección Nacional de Medicamentos

EEE: Espacio Económico Europeo

EMA: Agencia Europea de Medicamentos (por sus siglas en inglés, *European Medicines Agency*)

GMP: Buenas Prácticas de Manufactura (por sus siglas en inglés, *Good Manufacturing Practices*)

HR: Humedad Relativa

ICH: Convención Internacional de Armonización (por sus siglas en inglés, *International Conference of Harmonisation*)

INVIMA: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos

mL: mililitros

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PEI: Instituto Paul Ehrlich (por sus siglas en inglés, *Paul Ehrlich Institute*)

PMF: Expediente Maestro del Plasma (por sus siglas en inglés, *Plasma Master File*)

PoA: Carta de Representación (por sus siglas en inglés, *Power of attorney*)

Ph.Eur.: Farmacopea Europea (por sus siglas en inglés, *European Pharmacopoeia*)

RRE: Reglamento de Reconocimiento Extranjero

RTCA: Reglamento Técnico Centroamericano

SICA: Sistema de Integración Centroamericano

SmPC: Resumen de las Características de Producto (por sus siglas en inglés, *Summary of Product Characteristics*)

UE: Unión Europea

UI: Unidades Internacionales

## Etiquetado del envase / empaque primario (etiquetas)

# Beriplex®P/N 250



**Complejo Protrombínico Humano (CCP)  
Human Prothrombin Complex (PCC)**

Polvo liofilizado para solución inyectable.  
Lyophilized powder for solution for injection

**CSL Behring GmbH,**  
35041 Marburgo/Marburg, Alemania/Germany

26628A (C6)



## Etiquetado del envase / empaque secundario

