Reglamento para el registro sanitario de los medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica

N° 32470

La Gaceta 149, 04/08/2005

**EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA
Y LA MINISTRA DE SALUD**

En uso de las facultades que les confieren los artículos 140 incisos 3) y 18), de la Constitución Política; 28 párrafo segundo de la Ley N° 6227 del 2 de mayo de 1978, Ley General de la Administración Pública; 1°, 2°, 4°, 113 de la Ley N° 5395 del 30 de octubre de 1973, Ley General de Salud; 1°, 2° y 6° de la Ley N° 5412, Ley Orgánica del Ministerio de Salud; y la Ley N° 7472, Ley de Promoción de la Competencia y Defensa Efectiva del Consumidor.

Considerando:

1°—Que es función esencial del Estado velar por la protección de la salud de la población.

2°—Que la Ley General de Salud establece que un medicamento puede, legalmente, ser destinado al comercio, al uso y consumo públicos, cuando satisfaga las exigencias reglamentarias, o de la farmacopea declarada oficial por el Poder Ejecutivo en cuanto a su identidad y calidades, seguridad y eficacia.

3°—Que la Ley de Promoción de la Competencia y Defensa Efectiva del Consumidor, establece la obligación de la Administración de racionalizar los trámites de registro sanitario de productos farmacéuticos.

4°—Que el Decreto Ejecutivo N° 28466-S, Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos, establece la obligatoriedad de que los Productos Farmacéuticos Multiorigen de Riesgo Sanitario demuestren la bioequivalencia.

Por tanto:

DECRETAN:

El siguiente,

**REGLAMENTO PARA EL REGISTRO SANITARIO DE
LOS MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN DEMOSTRAR
EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA**

CAPÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1°—El objetivo del presente Reglamento es establecer las directrices que deben cumplir en materia de equivalencia terapéutica, los medicamentos multiorigen e innovadores de origen alterno que así lo requieran para realizar el trámite de registro sanitario. Estas directrices son complementarias a los requisitos establecidos en la normativa de registro sanitario vigente.

Artículo 2°—El presente reglamento se aplica a todos los productos farmacéuticos multiorigen e innovadores de origen alterno que requieran probar su equivalencia terapéutica con base en los criterios de riesgo sanitario expresados en el listado priorizado que será publicado para tal efecto.

Artículo 3°—Todo producto farmacéutico multiorigen o innovador de origen Alternativo que se encuentre incluido en el listado priorizado, debe presentar para su registro sanitario, renovación o cuando existan cambios asociados al producto que según la Guía de cambios post registro así se requiera, además de los requisitos exigidos en la regulación vigente, los requisitos establecidos en el presente reglamento.

(Así reformado por el artículo 1° del decreto ejecutivo N° 36734 del 8 de agosto del 2011)

Artículo 4°—Para efecto de este reglamento se adoptan las siguientes definiciones:

- 1) **Autoridad sanitaria:** Entidad facultada legalmente que tiene la responsabilidad de regular sobre la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos en cada país. Esto incluye la revisión de los estudios, la revisión de las conclusiones de los estudios, la definición de qué laboratorios pueden hacer estudios de bioequivalencia y la realización de inspecciones y auditorías.
- 2) **Bioequivalencia:** Relación entre dos productos farmacéuticos que son equivalentes farmacéuticos y cuya biodisponibilidad en términos de tasa y grado, después de ser administrados a la misma dosis molar, bajo las mismas condiciones, son similares a tal grado, que sus efectos serían esencialmente los mismos.
- 3) **Buenas prácticas clínicas:** Normativa que debe regir para el diseño, dirección, realización, cumplimiento, monitoreo, auditoría, registro, análisis e información de ensayos clínicos que asegura que los datos y resultados obtenidos son correctos y confiables y que se protegen los derechos, la integridad y confidencialidad de los sujetos del ensayo.
- 4) **Buenas prácticas de laboratorio (BPL):** Conjunto de reglas, procedimientos operativos que participa en el estudio de bioequivalencia sean reproducibles, íntegros y de calidad.
- 5) **Centro de investigación:** Entidad privada o pública acreditada por la autoridad competente en el país de origen y reconocida por el Ministerio, para realizar estudios de bioequivalencia.
- 6) **Equivalencia terapéutica:** Condición que se da entre dos productos farmacéuticos cuando son equivalentes farmacéuticos y después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a la eficacia y la seguridad, serán esencialmente los mismos, cuando es administrado a los pacientes por la misma vía y bajo las condiciones especificadas en el etiquetado.
- 7) **Equivalente farmacéutico:** Medicamento que contiene cantidades idénticas de los mismos principios activos del producto al que es equivalente, en idéntica forma farmacéutica, cumple con estándares similares o comparables y es administrado por la misma vía, pero no necesariamente tiene los mismos excipientes ni el mismo proceso de fabricación.
- 8) **Equivalente terapéutico:** Equivalente farmacéutico que debe producir los mismos efectos clínicos y poseer el mismo perfil de seguridad que el

producto al que es equivalente, cuando se administra según las condiciones especificadas en su rotulación.

9) **Listado priorizado:** Documento emitido por el Ministerio en el que, siguiendo criterios de riesgo sanitario, se clasifican los productos a los cuales se les aplicarán las disposiciones contenidas en el presente reglamento.

10) **Medicamento o producto farmacéutico:** Toda sustancia de origen natural, sintético o semisintético, y toda mezcla de esas sustancias o productos que se utilizan para el diagnóstico, prevención, tratamiento y alivio de las enfermedades, síntomas o estados físicos anormales, así como para restablecer o modificar funciones orgánicas en las personas o animales.

11) **Ministerio:** Ministerio de Salud de Costa Rica.

12) **OMS:** Organización Mundial de la Salud.

13) **País de origen:** Es el país donde se fabrica el producto. En el caso de fabricación por terceros o entre filiales puede ser también en el país donde se localiza el dueño o representante de la comercialización del producto.

14) **Perfil de disolución:** Curva que caracteriza al proceso de disolución cuando se representa gráficamente la cantidad o porcentaje del medicamento disuelto contra el tiempo.

15) **Producto, producto farmacéutico o medicamento intercambiable:**

Es aquél producto que es terapéuticamente equivalente al producto de referencia y que puede ser intercambiado en la práctica clínica.

16) **Producto de referencia:** Es el producto farmacéutico definido como tal por el Ministerio y con el cual el medicamento de prueba pretende demostrar ser terapéuticamente equivalente.

17) **Producto de riesgo sanitario:** Es aquel producto farmacéutico que cumple uno o más de los criterios de riesgo sanitario definidos por el Ministerio.

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

19) **Producto innovador de origen alterno:** Es aquel producto innovador que no es fabricado en el primer país de origen.

20) **Producto líder del mercado:** Es el producto que ha demostrado calidad, seguridad y eficacia y que a su vez es el más ampliamente utilizado en Costa Rica.

21) **Producto farmacéutico multiorigen:** Es aquel equivalente farmacéutico que puede ser o no un equivalente terapéutico.

22) **Reglamento:** Reglamento para el registro sanitario de los medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica.

23) **Riesgo sanitario:** es la estimación de la probabilidad de que un producto farmacéutico represente un peligro para la salud desde el punto de vista de su bioequivalencia, contemplando criterios epidemiológicos, clínicos, farmacocinéticos, fisicoquímicos y asociados con su forma farmacéutica.

(Nota de Sinalevi: Mediante decreto ejecutivo N° 36068 del 8 de junio de 2010, anulado mediante resolución de la Sala Constitucional N° 352-12, del 13 de enero de 2012, se suspendió la presentación de estudios de equivalencia terapéutica in vivo para productos que contienen principios activos de la Lista Priorizada que soliciten registro sanitario o renovación ante el Ministerio de Salud, indica en este numeral. Asimismo el numeral 2 del decreto referido indicó que se mantienen las pruebas de perfiles de disolución comparativos con el producto de referencia oficial para los medicamentos citados en el artículo anterior. Para los medicamentos ya registrados y que se encuentren en la lista de medicamentos priorizada, se admitirán los estudios de perfiles de disolución antes del vencimiento del registro sanitario, según solicitud justificada. Por último el artículo 3 del decreto en mención indicó que después de publicada la ley donde se regule la investigación clínica en seres humanos, los interesados contarán con un plazo de un año para presentar los estudios solicitados)

CAPÍTULO II

De la equivalencia terapéutica de los medicamentos

Artículo 5°—Todo producto multiorigen o innovador de origen alterno que de acuerdo con los criterios sanitarios sea clasificado como de riesgo sanitario y se encuentre en el listado priorizado, debe demostrar la equivalencia terapéutica para su registro, a través de documentación relacionada con estudios in vivo e in vitro, según aplique.

Artículo 6°—El Ministerio exigirá la equivalencia terapéutica in vivo siguiendo la ponderación del riesgo sanitario, mediante la publicación en el diario oficial La Gaceta del listado priorizado.

Artículo 7°—El listado priorizado constará de tres secciones:

1) Productos que requieren demostrar su bioequivalencia a través de documentación de estudios in vivo e in vitro. Estos productos podrán ser considerados equivalentes terapéuticos cuando demuestren la bioequivalencia con documentación de estudios in vivo e in vitro y presenten lo dispuesto en este reglamento.

2) Productos a los que se les exigirá provisionalmente la presentación de documentos de bioequivalencia in vitro, pero que posteriormente deberán demostrar su bioequivalencia in vivo. Dichos productos no podrán ser considerados equivalentes terapéuticos hasta tanto no demuestren la bioequivalencia in vivo y presenten lo dispuesto en este reglamento.

3) Productos que requieren demostrar su bioequivalencia únicamente a través de documentación de estudios in Vitro. Los productos incluidos en esta sección, podrán ser considerados equivalentes terapéuticos cuando demuestren la bioequivalencia in vitro y presenten lo dispuesto en este reglamento.

Dicho listado será actualizado como mínimo una vez al año, incorporando los productos no incluidos previamente en ninguna de las tres secciones e incorporando gradualmente los productos de la sección 2 en la sección 1.

Artículo 8°—Para el registro sanitario por primera vez o la renovación de los medicamentos multiorigen o innovadores de origen alterno que requieran demostrar la equivalencia terapéutica, se requiere el cumplimiento de las siguientes condiciones:

- 1) El producto propuesto debe ser un equivalente farmacéutico del producto de referencia.
- 2) Debe cumplir con los requerimientos de las Buenas Prácticas de Manufactura según lo establecido en la reglamentación costarricense o en la normativa de la OMS que tenga el mismo nivel de exigencia. Para ello debe presentarse un documento emitido por la autoridad sanitaria del país de origen del (los) fabricante (s) del producto propuesto, que indique tal condición.
- 3) Debe demostrar su bioequivalencia in vivo e in vitro con respecto al producto de referencia, presentando la documentación descrita en el capítulo III del presente Reglamento y según lo establecido en el listado priorizado y la Guía de cambios post-registro.
- 4) Las indicaciones de uso del producto propuesto deben haber sido aprobadas previamente para el producto de referencia.
- 5) La información de seguridad incluida en el etiquetado debe ser acorde y exhaustiva con respecto a la del producto de referencia.

Artículo 9°—Todos aquellos productos que hayan sido registrados como equivalentes terapéuticos y que sufran cambios que, según la Guía de cambios post-registro, ameriten la presentación de nueva documentación de bioequivalencia, deberán presentar los requisitos descritos en el capítulo III, atendiendo también lo dispuesto en el presente reglamento, en la normativa de registro sanitario y en la Guía de cambios post-registro.

Artículo 10.—El Ministerio podrá emitir un Certificado de equivalencia terapéutica una vez que haya constatado las condiciones descritas en el presente capítulo. Dicho certificado será vigente hasta la fecha de vencimiento del registro sanitario, sin embargo éste podrá quedar sin efecto si se cumple al menos una de las siguientes situaciones:

- 1) El registro sanitario del producto sea cancelado.
- 2) Le sea suspendida o revocada alguna de las certificaciones de Buenas Prácticas de Manufactura y Buenas Prácticas de Laboratorio.
- 3) Existan una o más alertas, técnicamente comprobadas, que indiquen falta de equivalencia del producto.
- 4) Existan cambios asociados al producto que según la Guía de cambios post registro, requieran presentar nueva documentación para demostrar la equivalencia terapéutica según la normativa vigente.
- 5) Sea comprobada la existencia de impurezas que puedan influir sobre la seguridad y eficacia del medicamento.

Artículo 11.—Sólo los productos que hayan demostrado su equivalencia terapéutica siguiendo lo dispuesto en el presente reglamento podrán denotar su carácter de equivalentes terapéuticos en el etiquetado.

CAPÍTULO III

De los documentos requeridos en materia de bioequivalencia

Artículo 12.—Para demostrar la bioequivalencia de un producto multiorigen o un producto innovador de origen alterno, se debe presentar al Ministerio la siguiente documentación:

- 1) Informe final del estudio utilizado para obtener la certificación de bioequivalencia, según el anexo I.
- 2) Documento emitido por la autoridad sanitaria o el organismo autorizado para tal efecto en el país de origen, en el que se certifique que el o los centros de investigación involucrados cumplen con la normativa de Buenas Prácticas de Laboratorio establecida en dicho país, o bien con la normativa recomendada por la OMS en esta materia. Si el país donde se realizó el estudio no emite lo solicitado, se permitirá presentar un Certificado emitido por la autoridad sanitaria del país donde están ubicados los centros involucrados en el estudio, que indique que están autorizados para llevar a cabo ese tipo de estudios.
- 3) Documento emitido por la autoridad sanitaria o el organismo autorizado para tal efecto en el país de origen, en el que se certifique que el estudio fue realizado cumpliendo con la normativa de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés) en materia de Buenas Prácticas Clínicas, sólo en el caso de estudios de bioequivalencia in vivo. En caso de que el país donde se realizó el estudio no emita dicho documento, se permitirá la presentación de una declaración jurada del investigador principal que indique explícitamente lo siguiente:
 - a) Número de identificación del protocolo.
 - b) Nombre del Patrocinador.
 - c) Título del protocolo.
 - d) Nombre del (los) Centro(s) de Investigación involucrado(s).
 - e) Dirección exacta, teléfono(s), fax y correo electrónico del investigador principal.
 - f) Declaración de que el estudio fue realizado cumpliendo con la normativa de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés) en materia de Buenas Prácticas Clínicas, sólo en el caso de estudios de bioequivalencia in vivo.
- 4) Documento emitido por la autoridad sanitaria del país de origen en el que se certifique que el medicamento en cuestión ha demostrado la bioequivalencia con respecto al producto

que dicho país ha elegido como referencia, a través de estudios in vivo e in vitro, según aplique cumpliendo lo dispuesto en el listado priorizado. En caso de que el país donde se realizó el estudio no emita dicho documento, se permitirá la presentación de una declaración jurada del investigador principal que indique explícitamente lo siguiente:

- a) Número de identificación del protocolo.
- b) Nombre del Patrocinador.
- c) Título del protocolo.
- d) Nombre del (los) Centro(s) de Investigación involucrado(s).
- e) Dirección exacta, teléfono(s), fax y correo electrónico del investigador principal.
- f) Declaración de que el medicamento en cuestión ha demostrado la bioequivalencia con respecto al producto de referencia, a través de estudios in vivo e in vitro, según aplique cumpliendo lo dispuesto en el listado priorizado.

Dicha documentación deberá ser presentada por única vez, independientemente de si se trata de un registro por primera vez o de una renovación, siempre y cuando el medicamento en cuestión no haya sufrido cambios que requieran realizar nuevos estudios, en cuyo caso deberá atenderse las disposiciones en materia de cambios post registro. En el caso de fabricación por terceros, esta documentación deberá ser emitida por el país del titular del producto.

A excepción del informe final mencionado en el Inciso 1), todos los demás documentos requeridos en el presente artículo, deben presentarse debidamente legalizados si vienen firmados desde el exterior.

Artículo 13.—En el caso de que el producto de referencia con el que se demuestra la bioequivalencia no sea exactamente igual al definido como tal por el Ministerio, se deberá presentar además los resultados del estudio comparativo de perfiles de disolución entre los dos productos de referencia, en el cual se concluya explícitamente que no existen diferencias significativas entre ambos medicamentos.

CAPÍTULO IV

De los criterios para la selección del producto de referencia

Artículo 14.—El Ministerio seleccionará el producto de referencia según los siguientes criterios en orden de prioridad:

- 1) La primera elección deberá ser siempre el producto innovador fabricado en el primer país de origen, el cual cuenta con un expediente completo sobre su calidad, eficacia y seguridad, siempre que éste sea el mismo registrado y comercializado en Costa Rica.
- 2) La segunda elección deberá ser siempre el producto innovador fabricado, registrado y comercializado en Costa Rica.

- 3) La tercera elección deberá ser el producto innovador fabricado en origen alterno, registrado y comercializado en Costa Rica.
- 4) La cuarta elección y en caso de que no se cumplan las condiciones anteriores, el Ministerio podrá elegir como producto de referencia el producto innovador fabricado en el primer país de origen u origen alterno, o bien el producto de referencia sugerido en las listas de la OMS, aunque no haya sido comercializado en Costa Rica.
- 5) La quinta elección corresponde al producto líder del mercado que haya demostrado su calidad, eficacia y seguridad.

Artículo 15.—En caso de que el producto de referencia nacional deje de ser comercializado en el país, el Ministerio podrá elegir un nuevo producto de referencia entre aquellos productos equivalentes terapéuticos al mismo, siguiendo el mismo orden de prioridad del artículo anterior.

CAPÍTULO V

Exoneración de presentación de requisitos de bioequivalencia

Artículo 16.—El Ministerio puede obviar el requisito de bioequivalencia si es un producto que no requiere estudios de equivalencia terapéutica, cuando se demuestre que:

- 1) Es un producto para administrar como solución acuosa por vía intravenosa que contiene el mismo principio activo en la misma concentración molar que el producto de referencia. Estos estudios tampoco son requeridos cuando el producto es un equivalente farmacéutico administrado por otras vías parenterales como solución acuosa y contiene los mismos principios activos en la misma concentración molar y los mismos o similares excipientes en concentraciones semejantes con respecto al producto de referencia. Ciertos excipientes pueden ser distintos, siempre que el cambio no afecte la seguridad y eficacia del producto.
- 2) Es un producto farmacéuticamente equivalente en forma de solución para administración oral que contiene el mismo principio activo en la misma concentración que el producto de referencia y que contiene únicamente excipientes que no afectan el tránsito gastrointestinal, la permeabilidad gastrointestinal y por lo tanto, la absorción o la estabilidad del principio activo en el tracto gastrointestinal.
- 3) Es un producto farmacéuticamente equivalente en forma de polvo para reconstitución como una solución y la cual cumple uno de los criterios anteriores.
- 4) Es un equivalente farmacéutico en forma de gas.
- 5) Es un equivalente farmacéutico en forma de solución acuosa de uso ótico u oftálmico, que contiene el mismo principio activo en la misma concentración molar y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables. Ciertos excipientes pueden ser diferentes, siempre que el cambio no afecte la seguridad y eficacia del producto.
- 6) Es un equivalente farmacéutico en forma de solución acuosa para administración tópica y contiene el mismo principio activo en la misma concentración molar y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables.

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

Para los incisos 5), 6) y 7) del presente artículo, se requiere que el solicitante demuestre que los excipientes en el producto son esencialmente los mismos y están en concentraciones comparables a los del producto de referencia. En caso de que esta información no pueda ser proporcionada por el solicitante, se requiere que el solicitante lleve a cabo estudios in vivo o in vitro para demostrar que las diferencias en los excipientes no afectan el desempeño del producto.

Artículo 17.—El Ministerio puede obviar el requisito de bioequivalencia in vivo para un producto en particular que pertenezca al listado priorizado entre los que requieren estudios in vivo, si el producto farmacéutico:

1. Es un producto al que le aplica una excepción de estudios in vivo basada en la comparación

de perfiles de disolución para concentraciones (potencias) menores, ya que cumple todos los siguientes criterios:

- 1.1) Es un producto farmacéutico para uso oral, con forma sólida y de liberación inmediata.
- 1.2) Es un producto de concentración menor por forma dosificada que el producto que previamente ha demostrado la bioequivalencia in vivo.
- 1.3) Posee igual forma farmacéutica y es producido con igual origen, fabricante y titular con respecto a otro aprobado con estudios de bioequivalencia in vivo.
- 1.4) Demuestra que no existen diferencias significativas con respecto al producto aprobado mediante la presentación de los resultados de un estudio comparativo de perfiles de disolución.
- 1.5) Contiene principios activos que poseen una relación lineal de sus parámetros de biodisponibilidad dentro del rango de dosis terapéuticas.
- 1.6) La forma farmacéutica no posee cubierta entérica o liberación modificada.
- 1.7) Es un producto al que le aplica una excepción de estudios in vivo basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

CAPÍTULO VI

Disposiciones finales

Artículo 18.—Los medicamentos que se hayan registrado con documentación de bioequivalencia in vitro, requerirán al momento de su renovación y cuando el listado priorizado así lo requiera, la presentación de documentación que demuestre su bioequivalencia in vivo. Asimismo, los medicamentos que se registren por primera vez y que requieran la presentación de la documentación de bioequivalencia in vivo e in vitro a

esa fecha, según lo dispuesto en el listado priorizado, deberán cumplir con tales requisitos desde ese primer registro.

Artículo 19.—Rige seis meses después de su publicación.

Dado en la Presidencia de la República.—San José, a los cuatro días del mes de febrero del dos mil cinco.

ANEXO I

Informe final de los estudios in vivo e in vitro

De forma independiente al tipo y diseño del estudio de bioequivalencia ejecutado, los resultados deben reportarse en un informe final.

Debe reportarse la información de la totalidad de datos obtenidos. En el caso particular de los estudios in vivo se deben incluir los abandonos, retiros, discontinuaciones, así como la debida justificación de datos faltantes.

En caso de que se requieran presentar informes de estudios in vivo e in vitro, para un producto particular y según el listado priorizado, éstos podrán ser aceptados por separado.

Cada página del informe final debe estar numerada y debe contener los siguientes apartados:

1. Título del estudio.
2. Número de identificación del protocolo realizado.
3. Nombre, dirección y número de teléfono del (los) centro(s) donde se desarrolló el estudio.
4. Nombre, título, dirección y número de teléfono de las siguientes personas:
 - 4.1. Investigador principal.
 - 4.2. Investigadores colaboradores.
 - 4.3. Autor (es) del informe.
 - 4.4. Promotor (patrocinador).
 - 4.5. Monitor designado.
5. Período en que se ha llevado a cabo el estudio.
6. Documento de certificación del monitor designado sobre la autenticidad del conjunto del informe final.
7. Descripción de los productos referencia y prueba: denominación común internacional (DCI), o en su defecto, otra denominación genérica internacionalmente reconocida y nombre químico, nombre comercial, composición cuali – cuantitativa del producto de prueba, composición cualitativa del producto de referencia, lote, dosis, vía de administración, reconstitución (si aplica), condiciones de conservación, fecha de vencimiento, laboratorio fabricante, país de origen, número total de dosis de cada producto administradas en el estudio (si aplica).
8. Copia de la carta de aprobación del protocolo por el Comité Ético independiente (si aplica).
9. Resumen de los procedimientos llevados a cabo para la realización del estudio in vitro e in vivo.
10. Criterios de toma de decisión.
11. Resultados del estudio comparativo de perfiles de disolución.
12. Resultados (sólo para estudios in vivo):
 - 12.1. Secuencia y período de la administración por sujeto.

- 12.2. Datos por sujeto y por producto del estudio.
- 12.3. Parámetros farmacocinéticos individuales y promedio.
- 12.4. Curvas individuales, promedio y tablas.
- 13. Análisis farmacocinético (sólo para estudios in vivo).
- 14. Análisis estadístico.
- 15. Conclusiones.
- 16. Bibliografía.
- 17. Anexos:
 - 17.1. Informe de la validación del procedimiento analítico.
 - 17.2. Cromatogramas individuales (si aplica).
 - 17.3. Exámenes de laboratorio clínico, valores de referencia y pruebas específicas (si aplica).
 - 17.4. Certificado (s) de análisis del producto de referencia y el producto propuesto que demuestre la equivalencia farmacéutica entre ambos, para ello debe demostrar que éste último:
 - 17.4.1. Contiene el mismo principio activo que el producto de referencia, sin embargo, los excipientes o ingredientes farmacológicamente inactivos pueden variar siempre y cuando éstos no tengan un efecto sobre la seguridad y eficacia del producto.
 - 17.4.2. Es idéntico al producto de referencia en concentración o contenido de principio activo por unidad de dosis, forma farmacéutica y vía de administración.
 - 17.4.3. Cumple con las mismas especificaciones de identidad, concentración, pureza y calidad del producto de referencia.

NOTA DE SINALEVI: La reforma realizada a este artículo por el artículo 2° del decreto ejecutivo N° 33076 del 24 de marzo del 2006, quedo sin efecto, al ser derogado este último por el artículo 2° del decreto ejecutivo N° 34189 del 4 de octubre de 2007.

Transitorio 2.- Aquellos productos farmacéuticos multiorigen (pertenecientes a la sección 1, 2 ó 3 del listado priorizado) que requieren renovarse o registrarse ante la Dirección de Registros y Controles del Ministerio de Salud, deberán presentar los estudios de equivalencia terapéutica In Vitro 6 meses después a partir de la publicación de la resolución por medio de la cual el Consejo Técnico de Inscripción de Medicamentos del Ministerio de Salud, publique los productos que requieren este requisito y su correspondiente producto de referencia. Los productos pertenecientes a la acción 1 de dicho listado, deberán presentar los estudios In Vivo 18 meses después a partir de la publicación de la resolución por medio de la cual el Consejo Técnico de Inscripción de Medicamentos del Ministerio de Salud, publique los productos que requieren este requisito y su correspondiente producto de referencia.

(Así adicionado por el artículo 3° del decreto ejecutivo N° 34189 del 4 de octubre de 2007).