



MANUAL PARA REGISTRO SANITARIO DE VACUNAS

ESTADO PLURINACIONAL DE BOLIVIA
MINISTERIO DE SALUD Y DEPORTES



medicamentos seguros
eficaces y de calidad

Transparencia
para el Cambio

UNIMED
Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud

*Movilizados por el Derecho
a la Salud y la Vida*

COPIA LEGALIZADA



RESOLUCION MINISTERIAL
- 5 SET. 2003

№ 05 12

VISTOS Y CONSIDERANDO:

Que, la Ley del Medicamento, Ley N° 1737, reconoce como medicamentos a los productos biológicos (vacunas).

Que, la Ley del Medicamento, concordante con su Decreto Reglamentario N° 25235, establece que todo medicamento para ser fabricado, importado, exportado, adquirido, distribuido, comercializado, recetado y dispensado en el país, debe contar previamente con Registro Sanitario otorgado indelegablemente, por el Ministerio de Salud y Deportes, entendiéndose por Registro Sanitario, el procedimiento por el cual un medicamento pasa por una estricta evaluación previa a su comercialización.

Que, es responsabilidad del Ministerio de Salud y Deportes, a través de su Dirección de Medicamentos, establecer las normas técnico-administrativas destinadas a garantizar la eficacia, seguridad y calidad de las vacunas que circulan en el mercado, en el marco de la actual Política Nacional de Medicamentos.

Que, es necesario contar con un instrumento que regule los procedimientos específicos para la obtención del Registro Sanitario de Vacunas.

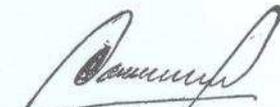
POR TANTO:

El Señor Ministro de Salud y Deportes, con las atribuciones conferidas por la Ley de Organización del Poder Ejecutivo No. 2446 y su Decreto Reglamentario;

RESUELVE:

Artículo único.- Aprobar el Manual de Registro Sanitario de Vacunas, cuyo texto en anexo forma parte integrante de la presente Resolución.

Regístrese, comuníquese, archívese.


Dr. Oscar Latacunabáñez
VICEMINISTRO DE SALUD
Ministerio de Salud y Deportes


Dra. Aída Zamora Ramírez
DIRECTORA GENERAL DE
ASUNTOS JURIDICOS
Ministerio de Salud y Deportes


Dr. Javier Torres-Gottlieb
MINISTRO DE SALUD
Y DEPORTES

ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL



TABLA DE CONTENIDO

CAPITULO I	
Generalidades	3
1.1. Introducción	3
1.2. Objetivo	3
1.3. Alcance	3
1.4. Responsabilidades	3
1.5. Definiciones	4
1.6. Documentos Relacionados	8
CAPITULO II	
Procedimientos	9
2.1. Procedimiento para la inscripción de nuevas vacunas en el Registro Sanitario	9
2.2. Procedimiento para la inscripción de vacunas en el Registro Sanitario	9
2.3. Procedimiento para la reinscripción de vacunas	10
2.4. Procedimiento para rectificación del Registro Sanitario de una vacuna	11
2.5. Procedimiento para Liberación de Vacunas	11
CAPITULO III	
Flujograma	13
3.1. Flujograma para Inscripción y Reinscripción de vacunas	13
CAPITULO IV	
Requisitos	14
4.1. Requisitos para la evaluación por la Comisión Farmacológica Nacional (CFN)	14
4.2. Requisitos para la solicitud de Registro Sanitario	14
CAPITULO V	
Instructivos	18
5.1. Instructivo para llenado de Formulario de Solicitud de Calificación (Form. 007)	18
5.2. Instructivo para presentación de Información Farmacológica	19
5.3. Instructivo para llenado de Formulario de Solicitud para Registro y Control de Medicamentos (Form. 005)	24
CAPITULO VI	
Otros	26
6.1. Cancelación de Registro Sanitario	26
6.2. Pago por la prestación del servicio especializado	

ANEXO 1	
Solicitud de Calificación. Form. DINAMED 007	27
ANEXO 2	
Solicitud para Registro y Control de Calidad de Medicamentos. Form. DINAMED 005	28
ANEXO 3	
Modelo de carta de Solicitud de Calificación	29

CAPITULO I

GENERALIDADES

1.1 INTRODUCCIÓN

Los programas de vacunación bien gestionados han conseguido reducir notablemente los efectos de las enfermedades en lo que se refiere a morbilidad y mortalidad en la mayoría de los países del mundo.

Las vacunas son una de las intervenciones de salud pública más eficaces en relación con el costo y se encuentran entre los productos medicinales más seguros.

Las vacunas difieren de los medicamentos terapéuticos en primer lugar, por su naturaleza biológica y por tanto intrínsecamente variable de los productos propiamente dichos, las materias primas utilizadas en su producción y los métodos biológicos utilizados en los ensayos. Esto hace que su fabricación, control y reglamentación exijan conocimientos y procedimientos especiales.

El Registro Sanitario a través de la evaluación de requisitos legales y técnicos establecidos en este manual, constituye un proceso regulador que contribuye a asegurar la calidad de las vacunas destinadas a la población nacional.

1.2 OBJETIVO

El objetivo del presente manual es establecer los procedimientos y requisitos necesarios para la obtención del Registro Sanitario de Vacunas de conformidad con la Ley No. 1737 Ley del Medicamento; considerando las etapas de inscripción, reinscripción y rectificaciones; así como la liberación de lotes para su importación y comercialización.

1.3 ALCANCE

Los procedimientos, instructivos y requisitos establecidos en este manual son aplicables a todas las vacunas que circulan en nuestro país, sean de producción nacional, importadas o de donación.

1.4 RESPONSABILIDADES

Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud: Es responsable de normar, controlar y otorgar el Registro Sanitario, así como de la liberación de lotes de vacunas para la comercialización en el país.

Programa Ampliado de Inmunizaciones. (P.A.I.): Garantiza el acceso universal a servicios de inmunización a todos los niños y niñas así como al resto de la población que se encuentre en riesgo de contraer enfermedades inmunoprevenibles. Constituye el apoyo en la evaluación de estudios clínicos sobre vacunas así como en la detección e información sobre Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización. (ESAVI).

Área de Registro Sanitario. Responsable de evaluar la documentación presentada para la obtención del Certificado de Registro Sanitario y para la liberación de lotes de vacunas, de acuerdo a lo establecido por la Ley del Medicamento y su Decreto Reglamentario.

Área de Vigilancia y Control. Responsable de verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, así como del control y seguimiento de la calidad de las vacunas en el mercado farmacéutico nacional, de acuerdo a lo establecido por el Sistema Nacional de Vigilancia y Control de Medicamentos en el marco de la Ley de Medicamento y su Decreto Reglamentario. Responsable de evaluar la documentación para la autorización de despachos aduaneros de vacunas, previa certificación de liberación de lote.

Representante legal de la empresa importadora o fabricante de vacunas: Asume la responsabilidad del producto con relación a todos los aspectos documentados en la solicitud de inscripción en el Registro Sanitario y liberación de lotes.

1.5 DEFINICIONES

Buenas Prácticas de Manufactura. Normas y procedimientos técnico-científicos destinados a garantizar que los productos elaborados tengan y mantengan las características de diseño y calidad requeridas para su uso.

Buenas Prácticas de Laboratorio. Conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas que garantizan que los datos generados por un laboratorio de control de calidad son reproducibles y representativos, asegurando la validez y confiabilidad de los resultados.

Cadena de Frío. Serie de elementos y actos necesarios para garantizar la potencia inmunizante de las vacunas desde su fabricación hasta la administración de éstas a la población.

Certificado de Garantía de Calidad de Cadena de Frío. Carta de compromiso donde se especifican las medidas a tomar para garantizar la cadena de frío desde el sitio de origen hasta el distribuidor final.

Certificado de producto farmacéutico sujeto a comercio internacional (Certificado de Libre Venta). Documento que emite la Autoridad Sanitaria del país de origen o de donde se exporta una vacuna, declarando formalmente que: La vacuna está registrada y se comercializa en el país de origen. El fabricante cumple con las Buenas Prácticas de Manufactura vigentes. El fabricante es inspeccionado sistemáticamente por la Autoridad Sanitaria Nacional.

Concentración. Relación entre las cantidades de principio activo y las de excipiente. La concentración puede expresarse de diferentes formas: peso/peso, peso/volumen, peso por unidad de una forma de dosificación, etc.

Contrato de fabricación. Documento legal donde se estipula un acuerdo de producción de uno o varios productos farmacéuticos.

Denominación Común Internacional (D.C.I.). Nombre recomendado por la OMS para cada medicamento. Cada denominación se presenta en latín, español, francés, inglés y ruso. La finalidad de la Denominación Común Internacional es conseguir una buena identificación de cada fármaco en el ámbito internacional.

Documentación complementaria. Información adicional requerida por la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud al solicitante del Registro Sanitario de vacunas.

Efectividad vacunal. Tasa de protección debida a la vacunación en una población dada. La efectividad de la vacuna mide la protección directa e indirecta (es decir, la protección que

obtienen las personas no vacunadas por conducto de la población vacunada). También viene determinada por la cobertura de la vacunación, la correlación de las cepas de vacuna con las cepas circulantes y la selección de cepas.

Eficacia. Resultado terapéutico o farmacológico de un fármaco o un tratamiento en una situación clínica controlada; la evaluación de la eficacia necesita la especificación de los parámetros del efecto que van a utilizarse, una descripción de la forma en que se miden y registran los parámetros de eficacia, tiempos y periodos de registro de la eficacia, descripción de análisis o ensayos especiales que van a realizarse (farmacocinéticas, de laboratorio, radiológicos, etc.)

Envase primario. Es el envase que tiene contacto directo con la forma farmacéutica del medicamento.

Envase secundario. Es el envase definitivo de distribución y comercialización; o material de empaque dentro del cual se coloca el envase primario que contiene al medicamento.

Estudio “puente”. Estudio realizado en una nueva población para obtener datos farmacodinámicos o clínicos sobre la eficacia, inocuidad, dosificación y régimen de administración en la nueva región, que permita extrapolar el conjunto de datos clínicos extranjeros.

Estudio de cohorte. En el área de medicamentos, un estudio de diseño epidemiológico en el que se observan los efectos terapéuticos o indeseables de los medicamentos. El principio básico de este estudio consiste en identificar dos grupos de sujetos: uno expuesto al medicamento y otro no expuesto al mismo, conocido también como grupo control. Estos dos grupos son sometidos a seguimiento, registrándose la incidencia de efectos adversos o diversas patologías y comparándose los resultados obtenidos en ambos. Los estudios de cohorte se conocen también como estudios de conjunto y suelen ser prospectivos, aunque también pueden ser retrospectivos.

Especificaciones. Documento técnico que define los atributos y variables que deben evaluarse en una materia prima, material, producto o servicio. Describe todas las pruebas y los análisis utilizados para determinarlos y establece los criterios de aceptación o rechazo.

Expediente de Registro. Conjunto de documentos conformado con el propósito de satisfacer los requisitos para la inscripción, reinscripción o rectificaciones en el Registro Sanitario de vacunas.

Fecha de vencimiento (fecha de expiración o período de validez). Fecha colocada en el empaque inmediato de un medicamento, que indica el periodo durante el cual se espera que el producto satisfaga las especificaciones. Esta fecha se establece para cada lote mediante la adición del período de vida útil a la fecha de fabricación. Fecha proporcionada por el fabricante de una manera no codificada, que se basa en la estabilidad del producto farmacéutico y después de la cual el mismo no debe usarse.

Forma Farmacéutica. Forma en la cual se expende el producto farmacéutico terminado (vacuna), a saber, comprimido, jarabe, solución inyectable, etc.

Indicador serológico sustitutivo. Concentración de anticuerpos previamente definida, que está correlacionada con la protección clínica.

Inmunogenicidad. Capacidad de una vacuna para inducir inmunidad humoral (anticuerpos específicos) o mediada por células.

Inscripción. Procedimiento mediante el cual un producto es inscrito en el Registro Sanitario Nacional correspondiente, por primera vez.

Laboratorio productor (Fabricante). Establecimiento responsable de una o todas las etapas de producción.

Liberación de lote. Control independiente de cada lote de vacuna destinado a garantizar que el mismo cumple con las especificaciones de calidad, seguridad y eficacia.

Lote. Cantidad definida de materia prima, material de envase o producto terminado, elaborado en un solo proceso o una serie de procesos de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, caracterizada por la homogeneidad que se busca en el producto.

Método. Descripción de una o más técnicas analíticas, en las cuales se identifican los recursos materiales, la secuencia de actividades y los procedimientos normalizados de operación.

Molécula nueva. Se consideran moléculas nuevas, a los principios activos cuya presencia en el mercado farmacéutico mundial sea menor a cinco años o que ingrese por primera vez al mercado nacional.

Muestra. Parte o porción finita representativa de un lote de producción o de una cantidad de medicamento almacenada, transportada o en uso que se somete a análisis a efectos de verificar las características de calidad o su adecuación para el uso.

Origen.- País de fabricación de un producto.

Período de validez. Intervalo transcurrido entre la fecha de fabricación y la fecha de vencimiento, respaldado mediante estudios de estabilidad.

Principio activo (Ingrediente activo). Sustancia o compuesto que se utilizará en la fabricación de un producto farmacéutico como compuesto farmacológico activo. Incluye sustancias producidas mediante procesos tales como síntesis química, fermentación, tecnología del ADN recombinante y otros métodos biotecnológicos.

Potencia. Actividad intrínseca de la molécula. Contenido de un principio activo generalmente de naturaleza biológica, en una unidad de dosificación o en la forma de dosificación.

Procedencia. Puerto del cual proviene un producto.

Producto Biológico. Llámese así a las sustancias empleadas para fines de prevención (vacunas), tratamiento o diagnóstico (anticuerpos); de ciertas enfermedades, obtenidas a partir de organismos vivos o de sus tejidos, incluyendo a los virus, sueros terapéuticos, toxinas, antitoxinas, vacunas, sangre, componentes o derivados, productos alergénicos, hormonas, factores estimulantes de colonias, citoquinas, anticuerpos, etc.

Protocolo Resumido de Producción y Control. Documento elaborado por el productor con información resumida de las etapas de producción y control de los puntos críticos tanto del ingrediente activo como del producto final; muestra de etiqueta del envase primario y otras informaciones establecidas.

Punto crítico. Punto del proceso de producción en el que deben determinarse las variables especificadas, ya que el no cumplimiento de sus límites puede afectar en la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado.

Reactogenicidad. Incidentes que se considera han ocurrido en relación directa con la vacunación; pueden ser locales o sistémicos.

Rectificación. Procedimiento mediante el cual se modifican las condiciones en que fue registrado un producto, sea en el rotulado, la especificación u otra condición que no implique un nuevo registro sanitario.

Regente. Profesional Farmacéutico, Químico farmacéutico o Bioquímico Farmacéutico acreditado ante el Ministerio de Salud y Deportes como responsable entre otros, de la información que se incluye en el Expediente de Registro y de los trámites correspondientes.

Registro Sanitario. Autorización expedida por la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud del Ministerio de Salud y Deportes para producir o vender un medicamento. Esta autorización se expide una vez que la solicitud de registro del producto es evaluada por expertos y se encuentre satisfactoria, desde el punto de vista de la calidad farmacológica y farmacéutica del producto. Constituye un prerrequisito para introducir el producto en el mercado.

Reinscripción. Procedimiento mediante el cual un producto registrado es inscrito nuevamente en el Registro Sanitario Nacional correspondiente.

Reproceso. Reelaboración de todo o parte de un lote de producto de calidad inaceptable en una etapa definida de la producción, de tal forma que su calidad se eleve hasta ser aceptable, por medio de una o más operaciones adicionales.

Rotulado. Toda información impresa, escrita gráfica o de otro tipo, adherida o que acompañe a una vacuna que incluye etiquetas sobre cualquiera de sus envases o envolturas e inserto.

Seroconversión. Aumento previamente definido de la concentración de anticuerpos que se considera correlacionado con la transición de seronegativo a seropositivo, lo que ofrece información sobre la inmunogenicidad de una vacuna.

Solicitante. Persona natural o jurídica que solicita la inscripción, reinscripción o rectificación de un producto en el Registro Sanitario.

Titular. Persona natural o jurídica a la cual se otorga el Registro Sanitario de un producto.

Título de protección. Título de anticuerpos que se supone corresponde a la protección clínica.

Vacuna de refuerzo. Vacuna administrada tras cierto intervalo de tiempo después de la vacunación primaria a fin de establecer una protección a más largo plazo.

Vacuna primaria. Primera vacunación o serie de vacunaciones destinadas a inducir protección clínica.

Vacunas. Clase heterogénea de productos medicinales antiinfectivos que contiene sustancias antigénicas capaces de inducir inmunidad específica y activa contra el agente infeccioso o la toxina u otras importantes sustancias antigénicas producidas por ese agente. Las vacunas destinadas al uso humano pueden contener: organismos inactivados por medios químicos o físicos que mantienen propiedades inmunogénicas adecuadas; organismos vivos que son naturalmente no virulentos o que han sido tratados para atenuar su virulencia aunque conservan propiedades inmunogénicas suficientes; antígenos extraídos de los organismos, segregados por ellos o producidos por tecnología de ADN recombinante. Los antígenos pueden ser utilizados en su estado nativo o pueden ser detoxificados por medios químicos o físicos y pueden ser agregados, polimerizados o conjugados con un portador para aumentar su inmunogenicidad.

Vacunas combinadas. Productos destinados a la protección contra:

- 1) un solo complejo de enfermedad infecciosa provocada por distintas cepas o serotipos de organismos;
- 2) varias enfermedades infecciosas a la vez; ó
- 3) combinaciones de 1 y 2.

1.6 DOCUMENTOS RELACIONADOS

La regulación farmacéutica y formularios necesarios para el desarrollo del proceso de Registro Sanitario de vacunas comprende:

- Ley N° 1737, Ley del Medicamento
- Decreto Supremo N° 25235 – Reglamento a la Ley de Medicamento
- Reglamento de la Comisión Farmacológica Nacional
- Normas farmacológicas
- Normas Éticas para la Promoción de Medicamentos
- Manual para Registro Sanitario
- Formulario de Solicitud de calificación. Form- 007.
- Formulario de Solicitud para Registro y Control de Calidad de Medicamentos. Form. 005.
- Modelo de carta de solicitud de calificación para la C.F.N.

CAPITULO II

PROCEDIMIENTOS

Todo trámite de Registro Sanitario se iniciará con la presentación de la documentación requerida en oficinas de Archivo del Ministerio de Salud y Deportes.

2.1 PROCEDIMIENTO PARA LA INSCRIPCIÓN DE NUEVAS VACUNAS EN EL REGISTRO SANITARIO.

Para la inscripción de nuevas vacunas, previamente debe solicitarse la calificación del producto por parte de la Comisión Farmacológica Nacional, debiendo considerarse las siguientes etapas:

- a) Presentación de carta de solicitud de calificación de nueva vacuna a la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud del Ministerio de Salud y Deportes, de acuerdo a modelo establecido (Anexo 3).
- b) Presentación del formulario de solicitud de calificación (Form. 007, Anexo 1) e información farmacológica en seis ejemplares, más un disquete o CD con la información correspondiente, de acuerdo al instructivo señalado en el presente manual.
- c) Cumplidos los requisitos de presentación, la Comisión Farmacológica Nacional procederá al estudio y evaluación farmacológica de la información presentada de acuerdo a reglamento y emitirá su decisión, la cual podrá ser: Aprobado, Rechazado u Observado. Dicha decisión será comunicada al regente farmacéutico en el formulario de solicitud correspondiente (Form. 007).

Si la vacuna es aprobada por la Comisión Farmacológica Nacional, el regente farmacéutico, procederá con la presentación del expediente de solicitud de Registro Sanitario a la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud de acuerdo a lo establecido en el siguiente punto.

2.2 PROCEDIMIENTO PARA LA INSCRIPCIÓN DE VACUNAS EN EL REGISTRO SANITARIO.

- 2.2.1. Para la inscripción de vacunas en el Registro Sanitario, el regente farmacéutico acreditado deberá presentar el Formulario de Solicitud para Registro y Control de Calidad de Medicamentos (Form. 005, Anexo 2) en dos expedientes con toda la información requerida de acuerdo a instructivo señalado.
- 2.2.2. Cumplidos los requisitos señalados, el Área de Evaluación y Registro Sanitario procederá a la evaluación y verificación técnica del expediente y muestra presentada. De ser procedente la solicitud, se dará lugar a la emisión y firma del Registro Sanitario, el cual será refrendado por la Directora de Medicamentos y Tecnología en Salud, en un plazo de 30 días hábiles.
- 2.2.3. En caso de ser observada la solicitud, el regente farmacéutico tendrá un plazo de 15 días hábiles a partir de la recepción del expediente, para cumplir con las observaciones señaladas en el formulario de comunicación correspondiente. En este caso el nuevo expediente deberá incluir dicho formulario y un nuevo Form. 005, si el caso amerita.

- 2.2.4. Excepcionalmente, la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud podrá requerir información adicional, por segunda vez, en cuyo caso se procederá de igual manera a la indicada en el punto anterior.
- 2.2.5. En caso de ser rechazada la solicitud de inscripción de vacunas en el Registro Sanitario, dicha situación figurará en el formulario de comunicación correspondiente, señalándose los motivos del rechazo.
- 2.2.6. El Registro Sanitario otorgado contemplará el Número de Registro Sanitario asignado a la vacuna. Dicho número responde al siguiente código alfa-numérico, formado por tres partes separadas por un guión y una barra respectivamente:

Primera parte: compuesta por dos letras capitales que identifican el tipo y origen de la vacuna:

VN Vacuna de producción nacional

VI Vacuna importada

Segunda parte: compuesta por cinco números de acuerdo a orden correlativo de aprobación.

Tercera parte: compuesta por el año en el que se otorga el Registro Sanitario.

Ejemplos: VN-28734/2003 VI -28735/2003

- 2.2.7. La inscripción en el Registro Sanitario de vacunas será válida por un período de 5 años, contados a partir de la fecha de emisión del Registro correspondiente.
- 2.2.8. La Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud, una vez que el producto haya sido inscrito, entregará al regente farmacéutico el correspondiente Registro Sanitario original. Una copia del mismo quedará en el expediente de dicho Registro y otra en el archivo correlativo de la Dirección.
- 2.2.9. Cuando el titular del Registro Sanitario determine no continuar comercializando una vacuna, deberá solicitar previamente la correspondiente cancelación del Registro Sanitario a la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud.
- 2.2.10. La Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud en coordinación con el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI), podrá autorizar sin previo registro la nacionalización de una vacuna en casos de emergencia nacional o con fines de salud pública.

2.3 PROCEDIMIENTO PARA LA REINSCRIPCIÓN DE VACUNAS

Para la reinscripción de una vacuna deberá considerarse los siguientes aspectos:

- 2.3.1. El regente farmacéutico acreditado solicitará la reinscripción del producto, dentro del término de vigencia otorgado en el Registro Sanitario en ocasión de la inscripción.
- 2.3.2. Debiendo para el trámite de reinscripción propiamente, procederse de acuerdo a lo señalado en el punto 2.2.
- 2.3.3. En este caso, el número de Registro Sanitario otorgado a la inscripción de una vacuna, será respetado al momento de su reinscripción, variando únicamente el año, en función a la gestión de la reinscripción.

2.3.4. La reinscripción será otorgada por un periodo similar al de la inscripción, de cinco (5) años.

2.4 PROCEDIMIENTO PARA RECTIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE UNA VACUNA

2.4.1. Podrá solicitarse, la rectificación del Registro Sanitario en casos de cambio: de envase, rotulado, vida útil u otra que no afecte las características intrínsecas del producto, en cuyo caso se mantendrá el número del registro otorgado; debiendo considerarse que todo cambio de nombre, origen, fórmula cuali-cuantitativa, laboratorio productor, obliga a un nuevo Registro Sanitario.

2.4.2. El regente farmacéutico deberá presentar la carta de solicitud de rectificación, adjuntando el Registro Sanitario original, documentación de respaldo y muestra correspondiente.

2.4.3. La solicitud de rectificación será evaluada según los parámetros establecidos en este manual y disposiciones legales vigentes.

2.4.4. Cumplidos los requisitos establecidos en este manual y previo pago del servicio correspondiente se otorgará la rectificación, emitiéndose un nuevo Registro Sanitario, respetando el número y vigencia otorgada inicialmente.

2.5 PROCEDIMIENTO PARA LIBERACIÓN DE LOTES DE VACUNAS

2.5.1. Independientemente de los requisitos anteriormente señalados para la nacionalización, distribución o comercialización en el país, todo lote de vacuna deberá contar previamente con la liberación del lote, para cuyo efecto la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud, previa solicitud, procederá con la evaluación de la siguiente documentación, a ser presentada por el interesado:

- Certificado de liberación de lote emitido por la autoridad nacional del país productor.
- Protocolo resumido, de producción del lote de referencia.
- Protocolo resumido, del control de calidad del lote.
- Certificado de Control de Calidad
- Excepcionalmente la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud, podrá requerir muestras de la vacuna.

2.5.2. Sobre la base de la correlación existente entre la citada documentación, análisis de muestras (si aplica), los antecedentes y especificaciones del registro sanitario, la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud, procederá o no con la liberación del lote de la vacuna solicitada.

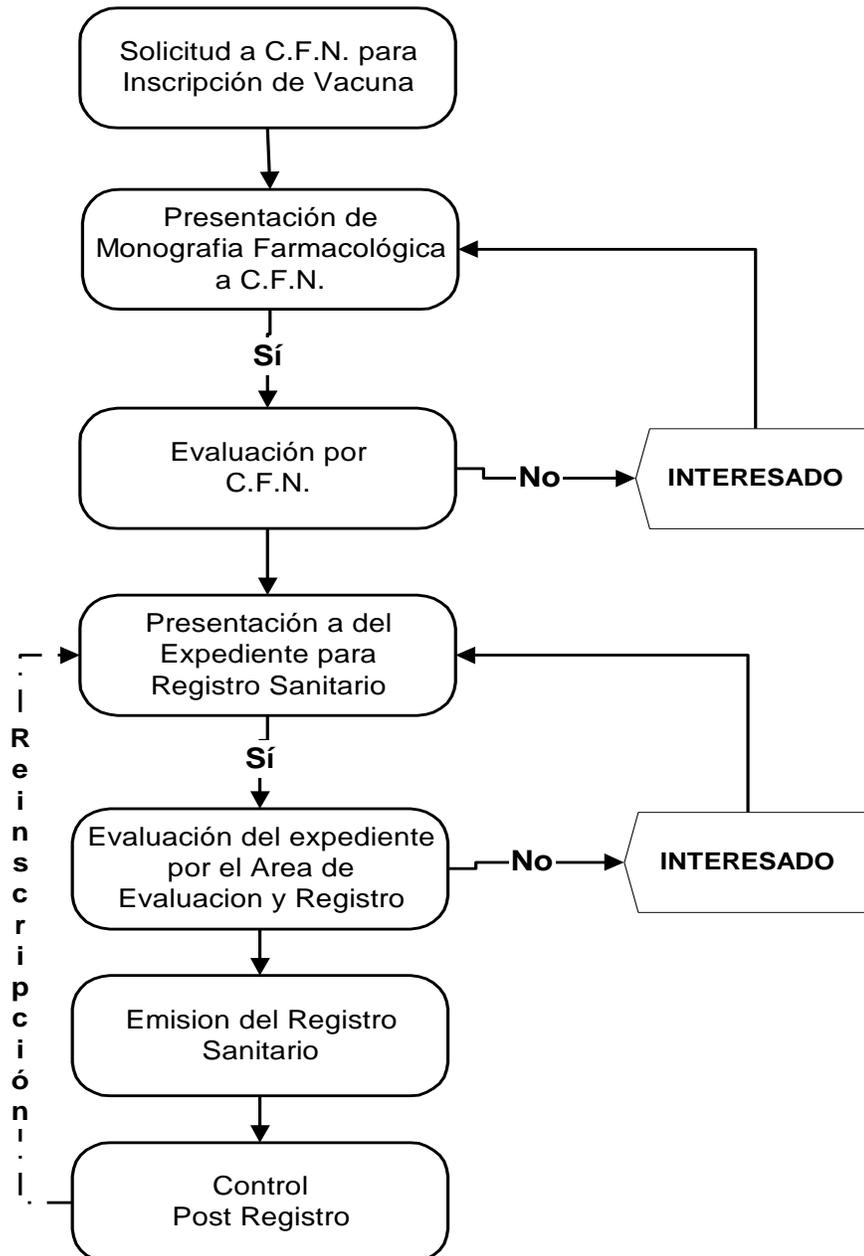
2.5.3. El Programa Ampliado de Inmunizaciones (P.A.I.), será responsable de notificar a la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud, el ingreso al país de vacunas de importación o de donación a fin de coordinar la liberación de lotes.

2.5.4. El certificado de liberación de lote emitido por la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud constituirá un requisito previo para la autorización del Certificado de Despacho Aduanero, debiendo figurar en dicho certificado el sello de color con la leyenda "Lote(s) Liberado(s)".

- 2.5.5 En caso de no ser procedente la liberación de lote, la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud remitirá al interesado, la respuesta correspondiente señalando los motivos del rechazo.
- 2.5.6 En casos plenamente justificados, podrá excluirse de la liberación de lote una vacuna, situación en la cual la decisión y justificación deberán ser respaldadas por la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud.

CAPITULO III
FLUJOGRAMA

3.1. FLUJOGRAMA PARA INSCRIPCIÓN Y REINSCRIPCIÓN DE VACUNAS



CAPITULO IV

REQUISITOS

Los puntos señalados a continuación desglosan de forma abreviada los requisitos que en conformidad a lo dispuesto en el presente manual deben considerarse al momento de presentar la solicitud.

4.1 REQUISITOS PARA LA EVALUACIÓN POR LA COMISIÓN FARMACOLÓGICA NACIONAL (CFN).

El expediente a presentarse para la evaluación por parte de la Comisión Farmacológica Nacional deberá contener:

- a) Carta de solicitud
- b) Formulario de Solicitud de Calificación, Form. 007 (original, dos copias y 6 fotocopias)
- c) Información Farmacológica (6 ejemplares) que incluya:
 - Primera parte: Información General
 - Segunda parte: Información Preclínica - Clínica.
 - Tercera parte: Información Toxicológica
 - Cuarta parte: Etiquetas y Prospecto
 - Quinta parte: Información Complementaria

4.2 REQUISITOS PARA LA SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO

Para el trámite de Registro Sanitario de vacunas, debe presentarse el expediente dividido en dos archivadores de color azul conteniendo:

Primera Parte: documentación legal, documentación técnica, documentación farmacológica y muestra.

Segunda parte: metodología analítica, control de calidad.

La documentación presentada debe estar precedida de una tabla de contenido en cada archivador que refleje el orden correlativo señalado a continuación:

4.2.1 PRIMERA PARTE. (Archivador 1)

Documentación legal:

- Formulario de Solicitud para Registro y Control de Calidad de Medicamentos (Form-005); debidamente llenado
- Fotocopia de Resolución Ministerial de autorización de funcionamiento del Laboratorio Industrial Farmacéutico o Importadora.
- Fotocopia de certificado de empresa vigente. (Reinscripción anual)
- Fotocopia del Registro Sanitario anterior para los casos de reinscripción.
- Certificado de producto farmacéutico sujeto a comercio internacional, emitido por la autoridad sanitaria del país de origen, de acuerdo al modelo de la OMS (Organización Mundial de la Salud), consularizado.
- Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del laboratorio productor.

- Certificado de liberación de lote emitido por la Autoridad Sanitaria del país de origen (fotocopia legalizada).

Documentación técnica: Información químico- biológica- farmacéutica:

- **Fórmula cualitativa y cuantitativa.** Emitida por el laboratorio productor.
- **Clasificación terapéutica.** Señalar el código según la Clasificación Anatómica Terapéutica Química (ATQ).
- **Certificado de análisis de materia prima.**
- **Certificado de análisis del producto terminado.** Todos los certificados deben incluir nombre del producto, identificación de lote, fecha y lugar de fabricación, tamaño de lote, especificaciones de calidad (físicas, químicas, biológicas y microbiológicas) con sus límites y resultados, fecha de vencimiento, fecha y lugar de análisis, nombre y firma del analista, supervisión y decisión.
- **Certificación de garantía de cadena de frío.** Carta de compromiso donde se especifiquen las medidas a tomar para garantizar la cadena de frío desde el sitio de origen hasta el distribuidor final.
- **Especificaciones de envases primario y secundario.** Descripción de las características técnicas, de los materiales empleados tanto para el envase primario como secundario incluyendo los textos de cada uno de ellos.
- **Descripción e interpretación de la clave del lote y fecha de vencimiento.**
- **Protocolo resumido de producción y control del lote en referencia.** Incluyendo su respectiva metodología analítica. El proceso de producción tanto de los antígenos que componen la vacuna como del producto final, deben ajustarse a la normativa establecida por el Comité de Expertos en Productos Biológicos de la Organización Mundial de la Salud, o a las normas de otras autoridades y organismos reguladores como F.D.A., I.C.H. o E.M.E.A, contemplando:
 - Fórmula de producción incluyendo tamaño de lote.
 - Definición de lote en cada uno de las etapas del proceso.
 - Materiales de partida tales como cepas, línea celular, huevos embrionados, animales, microorganismos, etc., incluyendo sus especificaciones de calidad y las técnicas de análisis utilizadas para su control. En el caso de Vacunas obtenidas por tecnología de ADN recombinante, la información correspondiente a la célula huésped transformada y los sistemas de expresión.
 - Breve descripción del equipo de producción e instalaciones.
 - Especificaciones de calidad de las sustancias auxiliares y disolventes utilizados para la producción de la vacuna.
 - Información sobre los pasos de fermentación cosecha y purificación incluyendo los criterios de aceptación y rechazo. Debe incluirse los puntos correspondientes a inactivación, conjugación, estabilización para los casos que proceda.
 - Criterios de reproceso para cada etapa.
 - Controles en proceso, especificaciones de calidad que incluyen la caracterización y pureza del producto obtenido en cada etapa y las técnicas analíticas utilizadas.
 - Control del producto final: Procedimientos analíticos para el control de calidad del producto final.
 - Materiales de referencia: Describir las características de los materiales de referencia utilizados en los controles de calidad en procesos y a nivel del producto final, incluyendo cuando proceda los estudios comparativos con el material de referencia internacional.

- **Estudios de estabilidad.** Deben enviar los protocolos de estudios de estabilidad de los principios activos y producto final, correspondientes por lo menos a tres lotes, procedentes de materiales de partida diferentes, de acuerdo con las condiciones de almacenamiento y envase propuesto, especificando los métodos analíticos empleados. Estos estudios deberán avalar los tiempos de validez y las condiciones de almacenamiento propuestas para la materia prima activa, los productos intermedios que requieran almacenamiento y el producto final. Dichos resultados deberán amparar como mínimo un periodo de validez de doce meses. Los protocolos deben contener el nombre de la vacuna, lote, forma farmacéutica, potencia por dosis o unidad, condiciones de almacenamiento del estudio, características y tipo de envase primario utilizado, índice de calidad estudiado y límite de aceptación, métodos de análisis utilizados y una tabla de resultados. En la tabla debe incluirse los números de lotes estudiados, la fecha de fabricación de cada lote, la fecha de cada uno de los análisis realizados, los resultados obtenidos en cada uno de esos análisis. Además las conclusiones del solicitante en cuanto a la fecha de vencimiento en las condiciones de almacenamiento y envase propuesto. Cuando se trate de productos liofilizados, estudios de estabilidad una vez reconstituido el producto. En el caso de envases multidosis, estudios donde se evalúe la esterilidad del producto en condiciones de uso.
- **Consistencia de la producción.** Este punto debe ser evaluado tanto para los antígenos como para el producto final, para lo cual se enviarán los protocolos analíticos, mínimo de tres a cinco lotes consecutivos, con materiales de partida diferentes y de un tamaño de lote que corresponda con los de la rutina de producción.
- **Validación.** Debe incluirse información sobre la validación de los procesos, reprocesos y métodos analíticos empleados (cuando no estén descritos en la literatura internacional de referencia).

Documentación farmacológica:

Todas las vacunas deberán contar con el formulario de solicitud de calificación Form-007, aprobado por la Comisión Farmacológica Nacional. Para el caso de vacunas conocidas, deberá presentarse la información bibliográfica que respalde la formulación objeto de la solicitud de registro.

Los requisitos para la presentación de información farmacológica en el expediente de Solicitud de Registro y Control son:

- **Formulario original de solicitud de calificación (Form- 007).** De acuerdo al instructivo para llenado del formulario de Solicitud de Calificación considerado en el punto 13.
- **Monografía farmacológica.** Presentada de acuerdo al instructivo de presentación de monografía farmacológica señalado en el presente manual.
- **Etiquetas, rótulos, prospectos y envases originales.** Pudiendo presentarse proyectos de estos, solo para el caso de vacunas de fabricación nacional.
- **Muestra.** Deberá adjuntarse la muestra de comercialización de la vacuna, dentro de su periodo de vida útil.

4.2.2 SEGUNDA PARTE. (Archivador 2)

La segunda parte del expediente de Solicitud para Registro y Control, debe incluir la información técnica necesaria destinada al Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos y Toxicología CONCAMYT- INLASA:

- Copia del Formulario de Solicitud para Registro y Control (Form. 005), presentado en la primera parte.
- Fotocopia de la fórmula cualitativa y cuantitativa emitida por el laboratorio productor.
- Fotocopia del Certificado de análisis de materia prima
- Fotocopia del Certificado de análisis del producto terminado.
- Metodología analítica.
- Estudios de estabilidad
- Especificaciones de envases primario y secundario. Descripción de las características técnicas, de los materiales empleados tanto para el envase primario como secundario incluyendo los textos de cada uno de ellos.
- Validación. Copia de la validación de los métodos analíticos empleados (cuando no estén descritos en la literatura internacional de referencia).

CAPITULO V

INSTRUCTIVOS

5.1 INSTRUCTIVO PARA LLENADO DE FORMULARIO DE SOLICITUD DE CALIFICACIÓN (Form. 007)

El formulario de solicitud de calificación Form. 007 debe ser llenado de acuerdo al siguiente detalle:

Dr.(a): Debe llenarse el nombre y apellido del farmacéutico acreditado (regente farmacéutico) de la empresa, como figura en su matrícula profesional.

Matrícula No: Señalar la letra y número de la matrícula profesional otorgada por el Ministerio de Salud y Deportes.

Regente farmacéutico de: Indicar el nombre o razón social de la empresa que solicita la calificación.

Del producto de: Señalar si se trata de producto de inscripción, reinscripción y/o reconsideración por la Comisión Farmacológica Nacional.

Nombre comercial: Indicar el nombre comercial con el que el producto llegará al público (nombre de marca o genérico).

Nombre genérico (DCI): Se refiere al (a los) principio(s) activo(s) excluyendo excipientes; el mismo debe estar de acuerdo a su Denominación Común Internacional (D.C.I.), según la lista International Non-property Names (INN) de la OMS o nuevas ediciones.

Laboratorio productor: Debe indicarse el laboratorio que fabrica el producto; en caso de elaboración por terceros, ésta será información complementaria.

Forma farmacéutica: Debe indicarse la forma farmacéutica, utilizando como guía de referencia "formas farmacéuticas". Cada forma farmacéutica y cada concentración de un mismo medicamento requieren solicitudes separadas.

Concentración: Debe especificarse la concentración del (de los) principio(s) activo(s) por dosis unitaria.

Fórmula cuali-cuantitativa: Debe señalarse la fórmula del ó de los principios activos bajo su D.C.I., expresada en peso, volumen ó unidades según corresponda, por dosis unitaria, incluyendo excipientes (aditivos, preservadores, colorantes, edulcorantes y otros).

Vía de administración: Señalar la indicada de acuerdo a la forma farmacéutica: vía oral, intramuscular, intradérmica, subcutánea, u otra.

Acción terapéutica: Corresponde al grupo terapéutico al que pertenece el producto. Ej. Antiinfeccioso.

Para definir las categorías terapéuticas se debe tomar en cuenta la clasificación Anátomo-Terapéutica-Química (A.T.Q.), desarrollada por el Nordic Council on Medicines y recomendada por la Organización Mundial de la Salud.

Dosis: Debe referir la dosis usual, tanto en adultos como en niños y lactantes. Esta dosis debe guardar relación con la concentración del producto señalada.

Indicaciones: Nombrar las indicaciones terapéuticas consignadas, ya sea en el Formulario Terapéutico Nacional, Programas Nacionales de Salud, y/o farmacopeas internacionalmente reconocidas y textos clásicos de farmacología y/o terapéutica. Cualquier otra referencia debe respaldarse con la ficha bibliográfica correspondiente.

Contraindicaciones: Se refiere entre otras, a estados en los cuales no debe utilizarse la vacuna. Ej: Reacción anafiláctica a una aplicación previa, fiebre alta, personas con SIDA, inmunodeprimidos.

Precauciones: Señalar los estados fisiológicos y/o patológicos, en los cuales se puede administrar la vacuna, solamente cuando los beneficios de su uso justifiquen el riesgo que se corre de producir efectos adversos. Ej: Enfermedad neurológica no tratada.

Efectos secundarios: Se refiere a las reacciones indeseables o adversas para el paciente, producidos por la vacuna que no pueden separarse de los efectos beneficiosos de la misma, sin olvidar que todo medicamento tiene la capacidad de causar efectos dañinos.

Interacciones: Describir cualquier interacción entre una o más vacunas, entre una vacuna y un alimento, entre una vacuna y una prueba de laboratorio.

5.2 INSTRUCTIVO PARA PRESENTACIÓN DE INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA.

Dada la importancia que reviste la información farmacológica a ser evaluada por parte de la Comisión Farmacológica Nacional, ésta deberá presentarse en seis ejemplares, más un disquete o CD con la respectiva información, considerando los aspectos señalados a continuación.

La documentación de cada ejemplar incluye cinco partes precedidos de una tabla de contenido que refleje el orden correlativo mostrado a continuación:

- Primera parte: Información General
- Segunda parte: Información Preclínica- Clínica
- Tercera parte: Información Toxicológica
- Cuarta parte: Etiquetas y prospecto
- Quinta parte: Información complementaria

5.2.1 Primera parte.

Corresponde a la información que respalda lo declarado en el Formulario de Solicitud de Calificación (Form. 007):

- Nombre comercial (si procede)
- Denominación Común Internacional (Nombre genérico)

- Laboratorio productor
- Forma farmacéutica
- Concentración
- Fórmula cuali-cuantitativa
- Vías de administración
- Acción terapéutica
- Mecanismo de acción
- Dosis
- Indicaciones
- Contraindicaciones
- Precauciones
- Efectos secundarios
- Interacciones

5.2.2 Segunda parte

Comprende la Información de estudios preclínicos y clínicos

- **Información preclínica.**

Para el caso de vacunas nuevas, nuevas cepas, nuevas vacunas conjugadas, vacunas ADN, deberán presentarse estos estudios, con la información correspondiente a criterios de selección de la dosis y parámetros de evaluación, descripción de los materiales y métodos, resultados, análisis estadístico, conclusiones y bibliografía.

Cada uno de estos estudios debe estar precedido de un resumen de las investigaciones realizadas con un análisis de los resultados más relevantes, acompañado de su tabla representativa. Esta tabla resumen, deberá contener información sobre: tipo de ensayo, duración, especie, vía de administración, rangos de dosis y resultados más significativos. Se presentarán resultados de las especies relevantes para el hombre.

Los diseños experimentales deben ajustarse a las normativas aceptadas o dictadas por el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud, I.C.H., EMEA.

Con excepción del hidróxido y fosfato de aluminio los nuevos adyuvantes deberán presentar la evaluación preclínica, incluidos los efectos sobre el sistema inmunológico. Igualmente para el caso de nuevos estabilizantes, conservadores o nuevos aditivos en general.

- **Estudios en animales:** Los estudios sobre efectos farmacodinámicos, principalmente deben enfocar dos aspectos: las características de la respuesta inmune y la capacidad de protección frente a los organismos patógenos. Deben presentarse los datos sobre la curva dosis-efecto y ensayos de potencia en los casos que corresponda.

Se presentarán estudios comparativos con productos de referencia conocidos siempre que sea posible y se presentarán además, cuando corresponda, la comparación con los materiales de referencia apropiados. En los estudios de respuesta inmunogénica de las vacunas se presentarán datos sobre la cinética de aparición de los anticuerpos, media geométrica, inmunidad mediada por células, duración de la respuesta inmune, y esquema de vacunación que justifiquen los esquemas propuestos para el humano.

En el caso de vacunas ADN, se presentarán los resultados de esta evaluación en relación de la generación del antígeno.

Se incluirán los ensayos de provocación que demuestre la protección inducida por vacunas. Si la vacuna está destinada a la protección del recién nacido se presentarán ensayos realizados en animales gestantes, que evalúen la respuesta inmunológica del feto y el nivel de protección frente al estudio de provocación.

- Farmacodinamia general: Para el caso de nuevas vacunas, nuevas cepas, nuevas vacunas conjugadas, vacunas ADN se presentarán resultados de estudios in vivo, in vitro que evalúen las acciones secundarias del producto sobre los órganos y sistemas del organismo, especialmente sistema cardiovascular y respiratorio.
- Farmacocinética: Los estudios farmacocinéticos no son generalmente necesarios. No obstante deberán tenerse en cuenta en el caso de nuevas formulaciones, nuevos adyuvantes, rutas de administración alternativas (oral o intranasal) y en el caso de nuevas vacunas conjugadas y vacunas ADN donde se hará énfasis especial en las gónadas.

- **Información Clínica**

Estudios Clínicos: Serán solicitados en el caso de nuevas vacunas, nuevas cepas, nuevas combinaciones de antígenos, nuevas vacunas conjugadas, vacunas de ADN, nuevas vías de administración, nuevos esquemas de inmunización o a requerimiento de la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud.

También serán necesarios en el caso de formulaciones que empleen nuevos adyuvantes, conservadores, estabilizantes u otros nuevos aditivos.

En el caso de vacunas convencionales, a base de cepas o combinaciones de antígenos, de eficacia y seguridad demostrada, no es imprescindible la presentación de estudios clínicos. Sin embargo, si se dispone de ellos, deberán ser presentados.

Los estudios clínicos deberán estar dirigidos a la evaluación de inmunogenicidad, seguridad y eficacia de la vacuna, estudios Fase I, II y III. Los estudios fase IV no son indispensables para el registro, sin embargo cuando se disponga de ellos deberán ser suministrados.

La información de los estudios clínicos deberá incluir la descripción detallada de los principales aspectos del protocolo y los métodos analíticos utilizados, haciendo énfasis en el diseño de la investigación y el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas:

- Características de la población estudiada
 - Resultados
 - Evaluación estadística de los resultados
 - Presentación de resultados clínicos y de laboratorio en forma de tablas
 - Discusión y conclusiones
 - Anexos
 - Datos individuales de los pacientes
- **Estudios Clínicos Fase I.** Que evalúen lo siguiente:

- **Farmacocinética:** Estudios de Farmacocinética en humanos podrán ser requeridos en el caso de nuevas vacunas conjugadas, nuevas vías de administración, vacunas de ADN, nuevos adyuvantes, estabilizadores, u otros aditivos.
- **Farmacodinamia:** Dirigidos a estudiar la actividad de la vacuna, incluyendo nivel, clase, subclase y función de los anticuerpos específicos producidos, evaluación de la inmunogenicidad dosis-respuesta, tiempo de aparición y duración de adecuados títulos de anticuerpos, la inducción de la inmunidad celular, formación de inmunocomplejos o cualquier interacción que pueda afectar el sistema inmunológico. Estos estudios serán la base para la dosis recomendada en relación a la cantidad de antígeno, número e intervalo de tiempo entre las dosis de vacunación y posible necesidad de refuerzos.
- En el caso de nuevas vacunas combinadas deberán evaluar la posible interferencia inmunológica entre los antígenos, así como también con respecto a los efectos adversos en relación con la administración individual de los antígenos. De igual manera se presentará, la evaluación de la posible interferencia con vacunas que se recomiende su administración en el mismo periodo de tiempo en una población en particular.
- Los datos de seguridad deberán estar relacionados con la administración de dosis simples y repetidas, tanto a nivel local en el sitio de la administración como reacciones sistemáticas.
- **Estudios Clínicos Fase II y III.** En estas fases también pueden continuar las evaluaciones de la inmunogenicidad de la vacuna. La eficacia y seguridad de la vacuna deberá evaluarse en estudios randomizados controlados realizados en la población susceptible a la vacunación. Es recomendable que se inicien con la evaluación pre-exposición. En el caso de estudios no controlados deberán justificar las razones de su desarrollo.

Para el caso de nuevas vacunas conjugadas que contenga antígenos para los cuales se encuentren establecidos los niveles de anticuerpos protectores, los estudios de inmunogenicidad pueden ser más relevantes para establecer su eficacia.

5.2.3 Tercera parte

Comprende la información toxicológica de la vacuna:

- **Toxicidad por administración única.** Se presentaran como mínimo estudios realizados en dos especies de mamíferos de cepa conocida con una dosis que aporte un adecuado margen de seguridad. Entre las vías de administración se incluirá la propuesta para utilizar en humanos. La duración del periodo de observación deberá considerar la vida media y las características del producto.

Para las vacunas de ADN se presentaran resultados de la exploración de manifestaciones de autoinmunidad, inmunosupresión, tolerancia y presencia de anticuerpos (anti-ADN, anti IgG y otros). Este estudio puede ser parte de los ensayos de inmunogenicidad o de los estudios farmacológicos secundarios.

- **Toxicidad por administración reiterada.** Son estudios necesarios para las vacunas que requieren múltiples dosis en el humano. Deberán evaluarse reacciones de hipersensibilidad, inmunotoxicología y cuando sea necesario considerar la posibilidad de reactividad cruzada con tejidos humanos normales (por ejemplo: vacunas de ADN).
- **Estudios sobre la función reproductora.** Para nuevas vacunas, nuevas cepas, nuevas vacunas conjugadas y vacunas de ADN, presentaran siempre evaluación de los tres segmentos, si los estudios de distribución demostraron afinidad por las gónadas y/o capacidad de recombinación con el ADN del hospedero.

En el caso de las vacunas que se pretendan administrar a embarazadas, se presentarán los resultados que evalúen la seguridad del feto frente a la administración de la vacuna y la respuesta inmunológica producida.

Para vacunas que pueden ser utilizadas en mujeres en edad reproductiva el riesgo de toxicidad embriofetal y perinatal debe ser razonablemente excluido mediante documentación clínica y/o epidemiológica con datos sobre exposición al agente patógeno o vacunas relacionadas. En otros casos, la disponibilidad de modelos animales apropiados debe ser considerada.

También serán requeridos en el caso de nuevos adyuvantes, nuevos agentes conservadores, estabilizadores y otros aditivos.

- **Estudios de Potencial Mutagénico:** Estos estudios serán requeridos para vacunas de ADN y nuevas vacunas obtenidas aplicando la tecnología del ADN recombinante. También serán requeridos en el caso de nuevos adyuvantes, nuevos agentes conservadores, estabilizadores y otros aditivos.
- **Ensayos de Oncogenicidad:** Serán necesarios ensayos in vivo e in vitro en los casos de vacunas de ADN o nuevas vacunas obtenidas mediante la aplicación de la técnica del ADN recombinante, cuando exista integración al ADN hospedero o extensa homología con el genoma humano, amplia distribución tisular o cuando el vector comprenda secuencias de potencial oncogénico o se pretende aplicar en forma reiterada en el tratamiento de enfermedades que no implican grave riesgo para la vida. También serán requeridos en el caso de nuevos adyuvantes, nuevos agentes conservadores, estabilizadores u otros aditivos.
- **Tolerancia local:** Debe ser evaluada con la formulación que se pretende emplear en el humano. Los efectos locales potenciales pueden ser evaluados a partir de los ensayos de toxicidad por administración única y reiterada.

5.2.4 Cuarta parte

Comprende las características de identificación e información de la vacuna, reflejadas en la etiqueta y prospecto.

5.2.5 Quinta parte

Corresponde a toda información complementaria que el interesado considere importante incluir en el expediente, deberá contener las referencias bibliográficas correspondientes.

5.3 INSTRUCTIVO PARA LLENADO DE FORMULARIO 005 DE SOLICITUD PARA REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS

El Formulario 005, debe ser recabado en la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud (original y 2 copias) y será llenado y firmado por el representante legal de la empresa y el Regente Farmacéutico de acuerdo al siguiente instructivo:

I.- Datos Generales:

- Tipo de trámite: Indicar si se trata de inscripción, reinscripción, cambio de nombre, cambio de laboratorio productor u otro.
- Tipo de producto: Indicar si se trata de medicamento, homeopático, u otro. Para el caso de vacunas: medicamento.
- Origen: Indicar si se trata de producto nacional o importado.

II.- Datos de la empresa solicitante:

- Razón Social: Indicar el nombre de la empresa con registro nacional, sea éste laboratorio productor o importadora.
- R.M. N°: Señalar el número de la Resolución Ministerial que autoriza el funcionamiento del laboratorio o importadora.
- Fecha: Señalar fecha de la Resolución Ministerial que autoriza el funcionamiento del laboratorio o importadora.
- Nombre del Titular: Indicar el nombre del titular del laboratorio o importadora, sea gerente, director u otro.
- Dirección: Ubicación legal de la importadora o laboratorio industrial farmacéutico a nivel nacional.
- Teléfono: Del laboratorio o importadora a nivel nacional.
- Farmacéutico Acreditado: Indicar el nombre del regente farmacéutico del laboratorio o importadora.
- No. Mat.: Indicar el número de matrícula profesional del farmacéutico otorgado por el Ministerio de Salud y Deportes.

III.- Datos del Laboratorio Fabricante:

- Laboratorio Fabricante: Indicar el nombre del “laboratorio que fabrica” el producto.
- Bajo Licencia de: Si corresponde, indicar bajo que razón social se fabrica.
- Para: Si se trata de fabricación por terceros, indicar el nombre del laboratorio para quién se fabrica.
- País de Origen: Del laboratorio fabricante.
- Dirección: Del laboratorio fabricante.

IV.- Datos del Producto:

- Nombre comercial: Indicar el nombre comercial con el que el producto llegará al público (nombre de marca o genérico).
- Nombre genérico: Se refiere al (a los) principio(s) activo(s) excluyendo excipientes; el mismo debe estar de acuerdo a su Denominación Común Internacional (D.C.I.), según la lista International Non-property Names (INN) de la OMS o nuevas ediciones.

- Forma farmacéutica: Debe indicarse la forma farmacéutica, utilizando como guía de referencia "formas farmacéuticas". Cada forma farmacéutica y cada concentración de un mismo medicamento requiere solicitudes separadas. Ej: Solución para inyección, solución oral, etc.
- Concentración (p.a.): Debe especificarse la concentración del (de los) principio(s) activo(s) por dosis unitaria.
- Vía de administración: Señalar la indicada de acuerdo a la forma farmacéutica: vía oral, intramuscular, intradérmica, subcutánea, u otra.
- Acción terapéutica: Corresponde al grupo terapéutico al que pertenece el producto. Ej. Antiinfeccioso. Para definir las categorías terapéuticas se debe tomar en cuenta la clasificación Anátomo-Terapéutica-Química (A.T.Q.), desarrollada por el Nordic Council on Medicines y recomendada por la Organización Mundial de la Salud.
- Tipo de Venta: Debe señalarse si la solicitud es para producto de venta libre, receta médica, receta médica archivada o receta médica valorada.
- Conservación: Indicar si se requiere de condiciones especiales de conservación.
- Período de Validez: Indicar en meses el período de validez del producto, en base a los estudios de estabilidad.
- Especificaciones del Envase: Indicar el tipo de envase primario y secundario, sus características y cantidad.
- Envase clínico: Indicar la cantidad de producto por envase hospitalario, si hubiese.
- Aval de la C.F.N. No.: Indicar número de la solicitud de calificación (Form. 007) para el producto, o el número de formulario al que se haga referencia.
- No. de Registro Sanitario: En caso de reinscripción o cambios indicar el número de registro sanitario que ya tiene el producto.
- Firmas: Tanto el titular de la empresa como el farmacéutico acreditado deberán firmar el formulario.
- La Paz: Indicar la fecha de solicitud.
- Detallar en el reverso: la fórmula cuali-cuantitativa, principios activos bajo su D.C.I., expresada en peso, volumen o unidades según corresponda, por dosis unitaria, incluyendo excipientes (aditivos, preservadores, colorantes, edulcorantes y otros).

CAPITULO VI

OTROS

6.1 CANCELACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO

La Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud, podrá proceder a la cancelación del registro de vacunas y detener el proceso de comercialización en todo el territorio nacional, en los siguientes casos:

- El Titular del Registro no procede a la reinscripción del producto según lo establecido en el presente Manual de Registro Sanitario para vacunas.
- El producto ha sido modificado con relación a lo declarado en el expediente de Registro sin haberse notificado a la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud.
- Se demuestra, mediante estudios de post-comercialización u otros, que el producto no cumple con los requisitos establecidos en cuanto a su calidad, seguridad y/o efectividad.
- Ante alertas nacionales o internacionales sobre riesgo de la vacuna.

6.2. PAGO POR LA PRESTACIÓN DEL SERVICIO ESPECIALIZADO

Para la inscripción, reinscripción o rectificación de registro sanitario de una vacuna se abonará, en la cuenta No. 3G-300 del Ministerio de Salud y Deportes el monto correspondiente al servicio, al momento de solicitar la calificación del producto.



**MINISTERIO DE
SALUD Y DEPORTES**

ANEXO 1

Form. 007



**MINISTERIO DE
SALUD Y DEPORTES**

ANEXO 2

Form. 005

ANEXO 3

MODELO DE DE CARTA DE SOLICITUD DE CALIFICACIÓN

La Paz, de 200.....

Señores
COMISIÓN FARMACOLÓGICA NACIONAL
Presente.-

De nuestra consideración:

A través de la presente, en mi calidad de regente farmacéutico de,
empresa legalmente establecida y representada por, tengo a bien
solicitar la calificación de los productos de, detallados a continuación :

	Producto	N. Genérico	Concentración	Forma Farmacéutica	I/N	Tipo solicitud
1.	_____	_____	_____	_____	_____	_____
2.	_____	_____	_____	_____	_____	_____
etc.	_____	_____	_____	_____	_____	_____

A la espera de su respuesta para la presentación de los expedientes correspondientes,
saludo a ustedes atentamente.

Firma

(I/N = Importado/Nacional)