Enlace a Legislación Relacionada

MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. VACUNAS. REQUISITOS DE REGISTRO SANITARIO

NORMA TÉCNICA N° NTON 19 011-19, aprobada el 15 de julio de 2019

Publicada en La Gaceta, Diario Oficial N°. 204 del 25 de octubre de 2019

MINISTERIO DE FOMENTO, INDUSTRIA Y COMERCIO

CERTIFICACIÓN

La infrascrita Secretaria Ejecutiva de la Comisión Nacional de Normalización Técnica y Calidad, CERTIFICA que en el Libro de Actas que lleva dicha Comisión, en los folios que van de la ciento sesenta y cuatro a la ciento setenta, se encuentra el **Acta No. 002-2019 "Segunda Sesión Ordinaria de la Comisión Nacional de Normalización Técnica y Calidad (CNNC)"**, la que en sus partes conducentes, *expone: a las diez de la mañana del día miércoles catorce de agosto del dos mil diecinueve, reunidos en la sala de conferencia del Despacho del Ministro de Fomento, Industria y Comercio, de conformidad a lo establecido en el Reglamento Interno de Organización y Funcionamiento de la Comisión Nacional de Normalización Técnica y Calidad, están presentes los miembros titulares y delegados de la Comisión Nacional de Normalización Técnica y Calidad (CNNC):* ***Jesús Bermúdez Carvajal,*** *Vice Ministro del Ministerio de Fomento, Industria y Comercio (MIFIC), en representación del Ministro del MIFIC y Presidente de la CNNC;* ***Karla Vanessa Delgado Martínez,*** *representante del Ministerio de Salud (MINSA);* ***Héctor Coronado*** *en representación de la Dirección General de Bomberos;* ***Hazy García,*** *en representación del Ministerio del Ambiente y los Recursos Naturales (MARENA);* ***David Fariñas,*** *en representación del Ministerio de Energía y Minas (MEM);* ***María Auxiliadora Díaz,*** *en representación de la Comisión Nacional de Registro y Control de Sustancias Tóxicas;* ***Madely Vallecillo,*** *en representación del Instituto de Protección y Sanidad Agropecuaria (IPSA);* ***Oscar Escobar,*** *en representación del Ministerio de Transporte e Infraestructura (MTI);* ***Julio Solís Sánchez,*** *en representación del Instituto Nicaragüense de Acueductos y Alcantarillados (INAA);* ***Martín García*** *y* ***José León Arguello,*** *en representación del Ministerio del Trabajo (MITRAD);* ***Manuel Duarte,*** *en representación del Instituto Nicaragüense de Energía (/NE);* ***Celia María Reyes*** *y* ***Eduardo Salguera,*** *en representación del Instituto Nicaragüense de Telecomunicaciones y Correos(TELCOR);* ***Martha V. Potosme*** *en representación del Sector Comercio;* ***Zacarías Mondragón*** *representante del Sector Industrial. Así*

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

mismo, participan en esta sesión ***Noemí Solano Lacayo,*** *en su carácter de Secretaria Ejecutiva de la CNNC,* ***Yelba López G*** *y* ***Wilfredo Marín Pérez,*** *invitados de la Comisión Nacional de Registro y Control de Sustancias Tóxicas;* ***Ulises Roque B, Martha Hernández, Ieana Duarte Campos y Ramón Noguera,*** *invitados del Instituto de Protección y Sanidad Agropecuaria;* ***Denis Saavedra, Cairo Flores, Síljida Miranda, Karla Brenes, Miriam Canda, Jenny Flores e Íngrid Matus,*** *del Ministerio de Fomento, Industria y Comercio (MIFIC), El Vice Ministro* ***Jesús Bermúdez Carvajal,*** *en representación del Ministro, Presidente de la CNNC, da la bienvenida y procede a la lectura de la* ***AGENDA DE LA REUNIÓN. (...) III. Presentación y aprobación de Normas Técnicas Nicaragüense (NTN y NTON).*** *Se presentan para aprobación de la CNNC un total de* ***seis (6)*** *normas técnicas nicaragüenses, de las cuales se aprobaron solo cinco (5. Una norma* ***(1) voluntaria*** *y cuatro normas* ***(4) obligatorias****, las que fueron aprobadas por unanimidad.* ***Norma Obligatoria Aprobada: 1) NTON 19 011-19 Medicamentos de uso humano. Vacunas. Requisitos de Registro Sanitario****; (.). No habiendo otros asuntos que tratar se levanta la sesión y después de leída la presente acta, se aprueba, ratifica y firman el día catorce de agosto del dos mil* diecinueve, (f) Jesús *Bermúdez Carvajal (Ilegible) Vice Ministro del Ministerio de Fomento, Industria y Comercio (MIFJC), en representación del Ministro del MIFIC, Presidente de la CNNC- (f) Noemí Solano Lacayo (Legible), Secretaria Ejecutiva CNNC". A solicitud del* **Ministerio de Salud (MINSA),** *en dos hojas de papel común tamaño carta, se extiende esta* CERTIFICACIÓN, *la cual es conforme con el documento original con el que fue cotejada, para su debida publicación en La Gaceta, Diario Oficial de la República, y la firmo, sello y rubrico en la ciudad de Managua a los nueve días del mes de septiembre del año dos mil diecinueve.* ***(F) NOEMÍ SOLANO LACAYO,*** *Secretaría Ejecutiva Comisión Nacional de Normalización Técnica y Calidad.*

ICS 11.120.01

MEDICAMENTOS DE USO HUMANO.
VACUNAS. REQUISITOS DE REGISTRO SANITARIO.

NTON 19 011 – 19

NORMA TÉCNICA OBLIGATORIA NICARAGÜENSE

INFORME

El Comité Técnico a cargo de la revisión de la Norma Técnica Obligatoria Nicaragüense denominada **NTON 19 011–19 Medicamentos de Uso Humano. Vacunas. Requisitos de Registro Sanitario,** estuvo integrado por representantes de las siguientes instituciones:

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

UNAN LEON	Ronald Chamorro
UNAN LEON	Clender López
Laboratorio CEGUEL S.A.	Marta Gertrudis Moreira Paredes
Laboratorio RAMOS S.A.	Ana Gabriela Solís Guido
Consultor – Registrador Independiente	Ivania Midence Lavadiee
Consultor – Registrador Independiente	Rosa Argentina Mayorga Téllez.
Consultor - Registrador Independiente	Arlen Inés Báez Centeno
Ministerio de Salud MINSA	Martha Ligia Rosales Granera
Ministerio de Salud MINSA	Karla Vanessa Delgado
Ministerio de Salud MINSA	Ligia Salinas Pacheco
Ministerio de Salud MINSA	Juan Álvarez Aragón
Ministerio de Salud MINSA	Abelardo Mayorga Navarrete
Ministerio de Fomento Industria y Comercio MIFIC	Cairo Flores Irías

Esta Norma fue aprobada por el Comité Técnico de Normalización en la sesión de trabajo del día lunes, 15 julio del 2019, luego revisados los comentarios de consulta pública.

1 OBJETO

Establecer los requisitos para el registro, renovación y modificación del registro sanitario, así como la liberación de lotes de vacunas de uso humano.

2. CAMPO DE APLICACIÓN

Aplica a las personas naturales o jurídicas dedicadas a la fabricación, importación, distribución y comercialización de vacunas de uso humano, establecidas en el territorio nacional.

No aplica a los productos farmacéuticos biológicos y biotecnológicos que no sean considerados vacunas por la OMS.

3. REFERENCIAS NORMATIVAS

Los siguientes documentos referenciados son indispensables para la aplicación de esta norma.

Resolución No. 188-2006 (COMIECO XL) Reglamento Técnico Centroamericano

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

RTCA 11.03.39:06 Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos para Uso Humano.

Resolución No. 214-2007 (COMIECO XLVII) Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.47:07 Verificación de la Calidad de Medicamentos para Uso Humano.

Resolución No. 256-2010 (COMIECO-LIX) Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10 Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano.

Resolución No. 333-2013 (COMIECO-LXVI) Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.59:11 Requisitos de Registro Sanitario de Medicamentos para Uso Humano.

Resolución No. 340-2014 (COMIECO- LXVII) Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.02:04 Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano.

Resolución No. 339-2014 (COMIECO-LXVII) Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07 Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica de Medicamentos para Uso Humano.

Guidelines on stability evaluation of vaccines, WHO/BS/06.2049.

Guidelines in non-clinical evaluation of vaccines, WHO Technical Report Series 927, 2005, o vigente a la fecha.

Guidelines on the non clinical evaluation of vaccine adjuvants and ajuvanted vaccines (WHO TRS 987, Annex 2).

Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, WHO Technical Report Series 1004, Annex 9, 2017 o vigente a la fecha, y las guías específicas de la OMS según el tipo de vacuna.

“Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities", WHO TRS N°978, 2013

4. DEFINICIONES

Para los propósitos de esta norma, aplican las siguientes definiciones y términos.

4**.1. Actividad biológica.** Habilidad o capacidad especifica de un producto para desarrollar un efecto biológico definido; La potencia es una medida cuantitativa de la actividad biológica.

4.2. Adyuvante. Molécula que incorporada a la formulación de la vacuna aumenta la acción inmunológica de la misma a nivel celular y molecular.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

4.3. Agente adventicio. Cualquier organismo o material que acompañe a un organismo y que se encuentre presente de forma accidental

4.4. Anticuerpo. Proteínas producidas por linfocitos B del organismo para defenderse en forma específica del ataque de agentes extraños

4.5. Antígeno. Molécula que es reconocida por el sistema inmune e induce una respuesta inmunológica.

4.6. Atenuación. Proceso químico o físico mediante el cual se debilita un microrganismo vivo patógeno (Bacteria o virus), con el fin de producir una respuesta inmune sin causar los efectos severos de la enfermedad.

4.7. Banco de células de trabajo. Cultivo de células derivado de un banco de células maestro que son destinados a la preparación de los cultivos de producción. El Banco de células de trabajo es usualmente almacenado a -70°C o temperaturas inferiores. Algunos países lo conocen como Banco Secundario.

[FUENTE: Red PARF OPS. Requisitos armonizados para el registro de vacunas. 2010]

4.8. Bancos de células maestro. Cultivo de células caracterizadas, de origen conocido, que son distribuidos en contenedor o envases, en una misma operación, de tal manera que se asegura su uniformidad y estabilidad durante el almacenamiento. El Banco maestro es usualmente almacenado a - 70°C o temperaturas inferiores. Algunos países lo conocen como Banco Primario.

[FUENTE: Red PARF OPS. Requisitos armonizados para el registro de vacunas. 2010]

4.9. Buenas prácticas de manufactura (BPM) o prácticas adecuadas de fabricación (PAF). Conjunto de procedimientos y normas destinadas a garantizar que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.

[FUENTE: Red PARF OPS. Requisitos armonizados para el registro de vacunas. 2010]

4.10. Cadena de frío. Serie de elementos y actos necesarios para garantizar la potencia inmunizante de las vacunas, desde su fabricación hasta la administración de estas a la población, en el rango establecido de acuerdo a su composición.

4.11. Cepas. Grupo de organismos de una misma especia que poseen una o pocas características distintivas en común.

4.12. Cosecha. Procedimiento por el cual las células, cuerpos de inclusión o

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

sobrenadantes crudos que contienen el principio activo no purificado se recuperan.

4.13. Caracterización. Técnicas analíticas utilizadas para la determinación de las propiedades físico-químicas.

4.14. Controles en el proceso. Controles realizados durante la producción para monitorear y si es necesario ajustar el proceso para asegurar que el producto cumple con sus especificaciones. El control del ambiente y equipamiento pueden también ser contemplados como parte del control en proceso.

4.15. Desarrollo del producto. Estudios realizados para demostrar que la dosis, la formulación, el proceso de fabricación y el sistema de cierre, así como los atributos microbiológicos son apropiados para el objetivo propuesto.

4.16. Detoxificación. Conversión de toxinas bacterianas a toxoides (derivados no tóxicos pero inmunogénicos de toxinas) por tratamiento químico.

4.17. Diagrama de flujo. Esquema o síntesis gráfica de todas las etapas, procesos y/o procedimientos llevada a cabo pera La liberación del producto final, detallados para cada etapa según nivel de validación y requerimiento crítico.

4.18. Eficacia. Aptitud de un medicamento o producto farmacéutico para producir los efectos terapéuticos propuestos, determinadas por métodos científicos y estudios clínicos realizados en humanos.

4.19. Especificación de calidad. Documento técnico que define los atributos de una materia prima, material, producto, servicio u otro y que determina las variables que deben ser evaluadas en estos, describiendo todas las pruebas, ensayos y análisis utilizados para su determinación y estableciendo los criterios de aceptación o rechazo.

4.20. Estudios clínicos. Estudio sistemático siguiendo todas las pautas del método científico en seres humanos, donde participan voluntarios para estudios con vacunas con el objeto de descubrir, verificar efectos y/o identificar la seguridad y/o inmugenicidad y eficacia del producto en investigación.

4.21. Estudios pre-clínicos o no clínicos. Son los estudios in vitro o in vivo, efectuados en animales de experimentación, necesarios para evaluar las propiedades fármaco toxicológicas y demostrar la seguridad de un medicamento y cuyos resultados puedan extrapolarse a humanos.

NOTA: Con estos se puede decidir si se justifican estudios más amplios en seres humanos, sin exponerlos a riesgos injustificados. Se aplican asimismo para estudiar la seguridad de nuevos conservantes, adyuvantes.

4.22. Forma Farmacéutica. Forma o estado físico en la cual se prepara un

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

medicamento para facilitar su fraccionamiento, dosificación, administración o empleo.

[FUENTE: Red PARF OPS. Requisitos armonizados para el registro de vacunas. 2010]

4.23. Informe del experto. Informe técnico sobre diferentes aspectos de la forma farmacéutica, del producto final y/o de los procedimientos finales o intermedios, o consideraciones específicas de evaluación de ensayos técnico farmacéuticos, preclínicos o clínicos puntuales que incluyan el punto de vista completo sobre el tema de evaluación.

NOTA: Debe responder a la demostración de cumplimiento de objetivos, por la demostración del cumplimiento de métodos y significaciones estadísticas apropiadas con conclusiones medibles y reproducibles. Se entiende por experto al profesional que pueda acreditar solvencia según su historia de vida en el tema de análisis que corresponda, preferentemente independiente a los intereses de la solicitante.

4.24. Inmunogenicidad. Es la capacidad que tiene un medicamento para producir una inmune-respuesta, por ejemplo: el desarrollo de anticuerpos específicos, una respuesta mediada por linfocitos T o una reacción alérgica o anafiláctica.

4.25. Liberación de lote. Es el proceso de evaluación de cada lote individual de vacuna requerido para aprobar su uso en el mercado; es decir, el control independiente de cada Jote para asegurar que todos los Jotes producidos y usados en un país cumplen con las especificaciones de calidad establecidas.

NOTA: Este proceso se puede llevar acabo revisando detalladamente el Protocolo Resumido de Producción y Control de Calidad del Lote y complementarse con ensayos de laboratorio cuando se considere necesario.

[FUENTE: Red PARF OPS. Requisitos armonizados para el registro de vacunas. 2010)

4.26. Línea (s) celular(es). Cultivos de células que tienen alta capacidad de multiplicación "in Vitro".

NOTA: En líneas celulares diploides, las células tienen la misma característica de aquellos tejidos que la originaron En líneas celulares continuas las células están disponibles para multiplicarse en forma indefinida en cultivo y pueden ser obtenidas de cultivos celulares normales o tumorales. Algunas de las células continuas tienen potencial oncogénico bajo ciertas condiciones.

4.27. Lote. Conjunto de envases definitivos de vacuna acabada, cerrados herméticamente, que son homogéneos con respecto al riesgo de contaminación cruzada durante los procesos de llenado y liofilización. NOTA: Todos los envases definitivos deben haber sido llenados de un solo granel final en una sola sesión de

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

trabajo y cuando aplique, liofilizados en condiciones normalizadas de cámara común.

[FUENTE: Red PARF OPS. Requisitos armonizados para el registro de vacunas. 2010]

4.28. Materiales de partida. Toda sustancia de origen biológico, tales como microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, células o fluidos de origen humano o animal y los sustratos celulares recombinantes o no.

[FUENTE: Red PARF OPS Requisitos armonizados para el registro de vacunas. 2010]

4.29. Materias primas. Cualquier sustancia utilizada en la fabricación o extracción del principio activo, pero de la cual no deriva directamente el principio activo. Ejemplo, medios de cultivo, suero fetal bovino, etc.

[FUENTE: Red PARF OPS Requisitos armonizados para el registro de vacunas. 2010]

4.30. Número de pases. Número de veces que un cultivo ha sido dividido o resembrado desde su establecimiento a partir de un cultivo celular primario.

4.31. 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.

4.32. Preservante. Agente químico agregado para prevenir el deterioro por oxidación (antioxidantes o para matar o inhibir el crecimiento de microorganismos introducidos accidentalmente durante el proceso de manufactura o su uso (conservante antimicrobiano).

4.33. Principio activo de vacuna. Son las sustancias antigénicas (o sus compuestos), capaces de inducir en el hombre una respuesta inmunitaria activa y específica contra un agente infeccioso, sus antígenos o toxinas.

[FUENTE: Red PARF OPS Requisitos armonizados para el registro de vacunas. 2010]

4.34. Producto final a granel (Final Bulk). Todo producto que ha completado todas las etapas del procesamiento, sin incluir el envasado final y que haya terminado todas las etapas del proceso, incluyendo formulación, con excepción del envasado final.

[FUENTE: Red PARF OPS. Requisitos Armonizados para el registro de Vacunas 2010]

4.35. Producto terminado. Forma farmacéutica final que pasó por todas las etapas de fabricación incluyendo el acondicionamiento en el envase final.

4.36. Proteína transportadora o acarreadora (Carrier). Es una proteína usada principalmente en las vacunas conjugadas, a la cual se une el antígeno de polisacárido

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

con el fin de mejorar la magnitud y modificar el tipo deja respuesta inmunitaria.

[FUENTE: Red PARF OPS. Requisitos armonizados para el registro de vacunas. 2010)

4.37. 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.

4.38. 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.

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

4.40. Registro sanitario. Aprobación por la Autoridad reguladora de un país para la comercialización de un medicamento, una vez que el mismo ha pasado por el proceso de evaluación relativo a la calidad, eficacia y seguridad.

[FUENTE: Resolución No. 333-2013 (COMIECO-LXVI) Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.59:11, Requisitos de Registro Sanitario de Medicamentos para Uso Humano]

4.41. 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.

4.42. Representante legal. Persona natural o jurídica que reside en el país donde se tramita el registro, autorizada por el titular del medicamento, a través de un poder otorgado de acuerdo a la legislación nacional, para que responda ante la autoridad nacional competente.

[FUENTE: Resolución W 333-2013 (COMIECO-LXVI) Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.59:11 Requisitos de Registro Sanitario de Medicamentos para Uso Humano]

4.43. Seroconversión. Aumentos predefinidos en las concentraciones de anticuerpos, ya sea porque se correlacionen con la transición de seronegativo a seropositivo, o con un aumento clínicamente significativo de niveles preexistentes de anticuerpos.

4.44. Sustrato celular. Células utilizadas para la manufactura de un producto.

4.45. Trazabilidad. Es la posibilidad de encontrar y seguir el rastro, a través de todas

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

las etapas de producción, transformación y distribución, de un medicamento (para uso humano) o una sustancia distinta a ser incorporada en medicamentos o con probabilidad de serlo.

4.46. Titular del producto o titular del registro. Persona natural o jurídica propietaria del producto (Vacuna).

[FUENTE: Resolución No. 333-2013 (COMIECO LXVI) Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.59:11 Requisitos de Registro Sanitario de Medicamentos para Uso Humano]

4.47. Vacuna. Cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos, Puede tratarse por ejemplo, de una suspensión de microorganismos muertos o atenuados, o de productos o derivados de microorganismos.

[FUENTE: Organización Mundial de la Salud OMS]

4.48. Vacunas biotecnológicas. Suspensión o solución farmacéutica que contiene antígenos obtenidos por técnicas de DNA recombinante u otros métodos relacionados. Dichos antígenos son similares a los encontrados naturalmente en los microorganismos patógenos.

4.49. Vacunas conjugadas. Vacunas bacterianas inactivadas que contienen sólo una fracción del microorganismo, los polisacáridos, unidos a una proteína transportadora (carrier) que ayuda a mejorar e incrementar la respuesta inmunitaria, cambiando de una inmunidad timo-independiente (humoral) a timo-dependiente (celular, que conlleva memoria
Inmunológica). Debido a la introducción de este concepto a las vacunas No Conjugadas se las denomina Vacunas Planas.

4.50. Vacunas de fracciones o subunidades. Son preparaciones purificadas o sintetizadas de determinados componentes (proteínas, péptidos, carbohidratos, toxinas, etcétera) de microorganismos.

4.51. Vacuna inactivada. Suspensión o solución farmacéutica que contiene cepas de microorganismos muertos por diferentes técnicas químicas y/o biológicas.

4.52. Vacunas toxoides. Preparaciones obtenidas a partir de toxinas bacterianas inactivadas. Generalmente se utiliza el formol (c.a. 38% de formaldehido en H2O). Los toxoides son muy efectivos en la prevención de la difteria (Corynebacterium diphtheriae) y el tétanos (Ciostridium tetani).

4.53. Vacuna viva atenuada. Suspensión o solución farmacéutica que contiene cepas de microorganismos con una disminución en la capacidad patógena de los mismos,

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

pero con la retención de las mismas características inmunogénas de sus cepas salvajes.

4.54. Validación. Serie de procedimientos o acciones documentadas, en concordancia con los principios de las Buenas Prácticas de Manufacturas, que demuestra que los procesos, equipos, materiales, actividades o sistemas cumplen con las especificaciones predeterminadas y atributos de calidad.

4.55. Vida útil. Período de tiempo dentro del cual se espera que la vacuna mantenga sus especificaciones de calidad establecidas en el registro sanitario, si es almacenada correctamente según las recomendaciones del fabricante, de acuerdo a lo demostrado por los estudios de estabilidad efectuados en la vacuna.

5. DISPOSICIONES GENERALES

5.1. La Dirección de Farmacia, es responsable de normar, controlar y otorgar el registro, renovación del registro sanitario, las modificaciones realizadas posteriores al registro y la liberación de lotes de vacunas de uso humano que se comercializan en el territorio nacional.

5.2. El Departamento de Registro, es responsable de evaluar la documentación presentada para la obtención del certificado de registro, renovación del registro sanitario, modificaciones posteriores y liberación de lotes de vacunas de uso humano de acuerdo a lo establecido en los numerales 6, 7 y 8 de la presente norma.

5.3. El Departamento de Laboratorio de Control de Calidad, es responsable de realizar los ensayos de control analítico necesarios a cada lote de vacuna de uso humano, para la emisión del Certificado de liberación de lote correspondiente, de acuerdo a lo establecido en el inciso a) del requisito 4, numeral 7.

5.4. El Departamento de Supervisión e Inspección y el Departamento de Laboratorio de control de calidad, son los responsables de verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura o las practicas adecuadas de fabricación, así como del control y seguimiento de la calidad de las vacunas de uso humano, que se fabriquen, importen, distribuyan y comercializan en el territorio nacional, de acuerdo a lo establecido en la Ley No. 292, Ley de Medicamento y Farmacia y su Reglamento, sus reformas y en los reglamentos técnicos centroamericanos complementarios, en su versión vigente.

5.5. El Representante legal del laboratorio fabricante nacional o propietario de la vacuna, asume la responsabilidad del producto con relación a todos los aspectos legales, técnicos y científicos documentados en la solicitud de registro, renovación del registro sanitario, modificaciones posteriores y liberación de lotes de vacunas de uso humano.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

5.6. Las Vacunas para Uso Humano que se registraron como "Productos Farmacéuticos" según los requisitos dispuestos antes de la entrada en vigencia de la presente NTON 19 0 11-18 Medicamentos de Uso Humano. Vacunas. Requisitos de Registro Sanitario y al momento de solicitar su renovación podrá gestionarse al menos 3 meses o un día antes de su fecha de vencimiento y de conformidad a lo dispuesto en la referida NTON y en la Resolución Administrativa que abarca el "Manual para el Procedimiento del Registro Sanitario de Vacunas de Uso Humano" y demás Reglamentos Técnicos Centroamericanos complementarios, en su versión vigente

5.7. Todos los estudios clínicos deben cumplir con los estándares internacionales de Buenas Prácticas Clínicas. Los estudios clínicos necesarios para evaluar la eficacia clínica de una vacuna que contiene uno o más antígenos nuevos puede implicar exigencias sustanciales en cuanto al tamaño de la población requerida respecto de antígenos ya conocidos y previamente evaluados. Es razonable requerir solo estudios de Inmunogenicidad y seguridad para aquellas vacunas que contienen antígenos ya conocidos y usados extensamente y por los cuales las correlaciones con protección han sido bien establecidas. En caso de renovación, se deben adjuntar los estudios clínicos de Fase IV. Así mismo, en el caso de vacunas estacionales deben adjuntarse dichos estudios correspondientes a las cepas aprobadas para la estación inmediatamente anterior. El tipo de vacuna y otros factores relevantes (incidencia de la enfermedad, marcadores inmunológicos y seguridad), determinaran la duración de seguimiento de estos estudios y el número de sujetos participantes.

5.8. Casos especiales para liberación de lotes de vacunas de uso humano.

La liberación de lote de vacunas de uso humano por análisis de control de calidad, será obligatoria para los laboratorios fabricantes nacionales y distribuidores e importadores, sin tener en cuenta los lotes que hayan sometido a liberación a la fecha, en los siguientes casos:

5.8.1. Cuando se observen desviaciones en los respectivos registros de "Control de Tendencia de la Vacuna", y se encuentre por fuera de los límites aprobados en el Registro Sanitario, se deben solicitar muestras al Laboratorio Fabricante nacional o Distribuidor e Importador para realizar los ensayos correspondientes al lote en cuestión.

5.8.2. Cuando el producto haya originado un informe o una investigación de un efecto adverso grave comprobado asociado a la vacuna o ESAVI (Eventos Supuestamente Atribuidos a Vacunación o Inmunización), se deben liberar por análisis los siguientes dos (2) lotes del producto a comercializar en el país.

5.8.3. Cuando exista una alerta a nivel mundial de los países de referencia que comprometan la calidad de la vacuna, la Dirección de Farmacia debe establecer, con base en el riesgo de la misma, la cantidad de lotes a ser sometidos a liberación por análisis.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

5.8.4. Cuando se hayan realizado modificaciones en el Registro Sanitario de alguna especificación que pueda afectar la calidad del producto debido a cambios en el proceso de fabricación, sitio de fabricación, cambio de una técnica analítica para el control de calidad al producto final, o cuando se observen no conformidades mayores en el proceso de auditoría de Buenas Prácticas de Manufactura o Buenas Prácticas de Laboratorio.

5.9. Para el caso de las renovaciones de registro sanitario, no se les requerirá la información, descrita en el numeral 6.1.4 informes de estudios preclínicos y 6.1.5 informes de estudios clínicos, a los laboratorios titulares que mantienen actualizada la información, conforme Plan de Manejo de Riesgo (incluyendo plan de Fármacovigilancia), aprobado.

6. REQUISITOS DE REGISTRO Y RENOVACION SANITARIO

6.1. Los requisitos para el registro y renovación del registro sanitario de vacunas de uso humano, son los siguientes:

6.1.1. Para la información administrativa legal, se debe presentar:

1. Índice. La solicitud de registro para vacunas deberá presentar un índice de la información contenida en cada numeral.

2. Formato de solicitud:

i. Nombre comercial de la vacuna: Corresponde al nombre con que se comercializará la vacuna.

ii. Denominación Común Internacional de la vacuna: Según la denominación aceptada por la Organización Mundial de la Salud.

iii. Concentración: Se debe declarar la concentración de cada uno del (los) principio(s) activo(s) (antígenos) contenido(s) en la vacuna por dosis.

iv. Forma Farmacéutica: Indicar la forma farmacéutica de la vacuna, por ejemplo: solución inyectable, polvo liofilizado para suspensión inyectable.

v. Datos del Profesional Responsable del trámite de registro, renovación, liberación de lotes y modificaciones post-registro de la vacuna: Es el profesional responsable del producto en el país donde se solicita el registro sanitario. Debe declarar su nombre, dirección, teléfono, fax, E-mail, número del Código Sanitario extendido por la Dirección Nacional de Registro de Profesionales y Técnicos de la Salud, adscrita a la Dirección General de Regulación Sanitaria del Ministerio de Salud

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

vi. Datos del Importador (s) Distribuidor (s): Se debe declarar la razón social, dirección, teléfono, fax, E-mail.

vii. Datos del Representante Legal en el país: Persona natural o jurídica que reside en el país dónde se tramita el registro, autorizada por el Propietario de la Vacuna a través de un Poder otorgado de acuerdo a la Legislación del país, para que responda ante la Autoridad Reguladora. Se debe declarar el nombre completo, dirección, teléfono, fax, E-mail.

viii. Propietario de la vacuna a nivel internacional: Se debe declarar el nombre completo del propietario de la vacuna, datos de la institución (dirección, teléfono, fax y E-mail).

ix. Fabricante del (los) principio(s) activo(s): Indicar el (los) Nombre(s), dirección, teléfono, fax, E-mail, del (los) laboratorio(s) fabricante(s) del (los) principio(s) activo(s) que contiene la vacuna.

x. Fabricante del producto terminado: Indicar el (los) Nombre(s), datos de la institución (dirección, teléfono, fax, E-mail) del (los) laboratorio(s) que fabrican el producto final.

xi. Otros Laboratorios que participen en el proceso de fabricación: En el caso de que alguna parte del proceso sea realizada en otro laboratorio, deberán declarar nombre, dirección, teléfono, fax, E-mail. Para vacunas liofilizadas debe declararse el nombre, dirección, teléfono, fax, E-mail del productor del diluente.

xii. Responsable de la liberación de lotes de la vacuna realizada por el fabricante: Debe declararse el nombre y cargo de la persona responsable de liberar los lotes de la vacuna.

xiii. Presentación comercial de la vacuna: Indicar si la presentación de la vacuna a comercializar es unidosis o multidosis y si será distribuida en empaque unitario o de varias unidades en el mismo empaque y si contiene algún accesorio adicional, ejemplo dispositivo de transferencia.

xiv. Vía de administración: Declarar la vía de administración indicada para la vacuna.

xv. Condiciones de almacenamiento o conservación: Señalar la temperatura de conservación adecuada para la vacuna, así como cualquier otro aspecto que se considere necesario, como, por ejemplo: protéjase de la luz, no congelar.

xvi. Fórmula cuali-cuantitativa por unidad de dosis: Deberá declarar cada uno de los antígenos contenidos en la vacuna, así como adyuvantes, conservantes, estabilizadores y excipientes declarando la concentración y función de cada uno de ellos u otro según aplique. En caso de productos liofilizados, deberá incluirse además la composición del diluyente.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

3. Documentos legales del producto:

i. Poder del Representante Legal del producto: Copia del acuse de recibo del poder, emitido por la Dirección de Farmacia, donde se autorice representar al fabricante de la vacuna en el país.

ii. Poder del Profesional Responsable del trámite de registro, renovación, modificaciones post-registro y liberación de lotes de la vacuna: Copia del acuse de recibo del poder correspondiente emitido por la Dirección de Farmacia, donde está facultado para efectuar las actividades regulatorias respectivas, entre ellas el registro sanitario de la vacuna y la liberación de lote.

iii. Poder para importar, distribuir y comercializar: Copia de acuse de recibo del poder emitido por la Dirección de Farmacia, donde el fabricante autoriza a las Distribuidoras e Importadoras a comercializar la vacuna en el país.

iv. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM): Información que avale el cumplimiento de las BPM de todos los laboratorios que participen en el proceso de producción de la vacuna. Por ejemplo, fabricantes de principio(s) activo(s), fabricante del diluente, laboratorio acondicionador del producto terminado, encargado del etiquetado y envasado, o que participen cualquier otra etapa del proceso. Es importante que este Certificado indique para qué procedimientos está autorizado el establecimiento.

v. Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) o Certificado de Libre Venta (CLV): Según modelo OMS. Procede en el caso de vacunas importadas por ser el certificado que emite Autoridad Regulatoria que otorga el Registro Sanitario.

Este Certificado incluye información correspondiente al cumplimiento de las BPM del laboratorio fabricante. Algunos países aún emiten el Certificado de Libre Venta (CLV) en cuyo caso deberá enviar además el Certificado de BPM.

vi. Contrato de fabricación por terceros (si aplica): Documento legal celebrado entre el propietario de la vacuna y el fabricante en el cual se establecen las condiciones, compromisos y demás circunstancias para la fabricación de uno o más productos.

vii. Certificado de patentes de invención (si aplica): según la Ley No. 354, Ley de Patentes de Invención, Modelo de Utilidad y Diseños Industriales, su Reglamento y Reformas; y Resoluciones Ministeriales Nos. 115-2006 y 119-2006 del 22 y 28 de marzo de 2006 respectivamente.

viii. Certificado de Datos de Prueba según la Legislación del país. (Si aplica): según el Art. 55 del Decreto N° 88-2001, Reglamento de la Ley N° 354, Ley de Patentes de Invención, Modelo de Utilidad y Diseños Industriales, reformado por el Art. 1 del

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

Decreto N° 16-2006, Protección a los Secretos Empresariales o Información No Divulgada y Datos de Prueba, publicado en La Gaceta, Diario Oficial N° 57 del 21 de marzo del 2006; y Resoluciones Ministeriales Nos. 115-2006 y 119-2006 del 22 y 28 de marzo de 2006 respectivamente.

ix. Certificado de liberación de lote emitido por la ARN (productos importados): Corresponde al Certificado de liberación de lote emitido por la Autoridad Regulatoria del país de origen del producto, o por la Autoridad Regulatoria encargada de su liberación.

4. Resumen de las Características del producto, etiquetado y prospecto.

i. Resumen de las Características del producto (Monografía del Producto): Deberá remitirse un resumen de las características de la vacuna en evaluación.

ii. Etiquetado, Prospecto y la Información para profesionales de la salud: Deberá incluirse el texto propuesto para el acondicionamiento del envase primario, envase secundario o embalaje exterior, así como el prospecto.

iii. Etiqueta del envase primario: Remitir proyecto de etiqueta para el envase primario o contenedor de la vacuna, el cual debe tener como mínimo la siguiente información:

-Nombre comercial.
-Forma Farmacéutica.
-Contenido/volumen.
-Volumen/dosis.
-Número de dosis por vial (para presentación multidosis).
-Vía de administración.
-Temperatura de almacenamiento (si el tamaño del envase lo permite).
-Número de Lote.
-Fecha de vencimiento.
-Fabricante /País.

iv. Etiqueta del envase secundario: Debe tener como mínimo la información indicada a continuación:

-Nombre comercial.
-Denominación Común Internacional.
-Forma farmacéutica.
-Concentración, potencia o título viral.
-Contenido/ volumen.
-Volumen/dosis.
-Número de dosis por vial (para presentación multidosis).
-Composición.
-Declaración de excipientes.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

-Conservación del producto.
-Vía de administración.
-Rango de edad recomendado (Cuando no tenga inserto o prospecto que los declare)
-Instrucciones de preparación. (Cuando no tenga inserto o prospecto que los declare)
-Modo de empleo. (Cuando no tenga inserto o prospecto que los declare)
-Advertencias (Cuando no tenga inserto o prospecto que los declare)
-Leyenda de uso pediátrico exclusivo (si aplica).
-Número de lote.
-Fecha de vencimiento.
-Nombre del Fabricante de producto terminado y dirección/País.
-Nombre del Acondicionador y dirección / País.
-Nombre del Titular/País.
-Número de registro.
-Naturaleza y cantidad de adyuvante, preservante, antibiótico y también cualquier otra sustancia agregada que pueda provocar reacciones adversas.

v. Prospecto: Debe contener como mínimo la información indicada a continuación:

-Nombre comercial
-Denominación Común Internacional
-Forma farmacéutica
-Concentración, potencia o título viral
-Contenido/ volumen
-Volumen/dosis
-Número de dosis por vial (para presentación multidosis)
-Composición (declarar antígenos y adyuvantes cuando aplique)
-Cepa: tipo de cepa empleado en la fabricación de o los antígenos
-Sustrato celular
-Declaración de sustancias empleadas en el proceso de inactivación, trazas de antibióticos u otras sustancias utilizadas (cuando aplique).
-Declaración de excipientes
-Vía de administración
-Indicaciones
-Esquema de inmunización (incluyendo grupo etáreo)
-Modo de empleo
-Precauciones
-Advertencias
-Eventos supuestamente asociados a vacunación e inmunización.
-Contraindicaciones
-Uso durante el embarazo y lactancia (Cuando aplique- La mayoría de las vacunas son de uso pediátrico)
-Conservación del producto/condiciones de almacenamiento
-Nombre del Fabricante de producto terminado/País
-Nombre del Acondicionador/País

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

vi. Empaque final de comercialización: Deberá presentar muestra (1 ejemplar sin el producto) del empaque primario (sistema envase-cierre) y secundario de la vacuna, incluyendo prospecto y accesorios. Esto con la finalidad de contar con una representación de la vacuna, incluyendo los accesorios en caso de que proceda y verificar su correspondencia con lo descrito en las características de la vacuna en evaluación.

vii. Información para los profesionales de la salud:

Información para prescripción en la modalidad amplia.

Remitir la información propuesta de la vacuna, a ser distribuida a los profesionales de la salud.

viii. Muestras del producto terminado: conforme a lo establecido en los Requisitos de Liberación de Lotes de Vacunas de Uso Humano para la verificación de la calidad.

5. Protocolo Resumido de Producción y Control de lote. Este protocolo debe seguir el formato recomendado por la OMS, en las recomendaciones o guías específicas para la producción y el control de la vacuna sometida a registro sanitario, que son publicadas en las Senes de Informes Técnicos de la OMS, en el caso de vacunas innovadoras para las cuales aún no se cuente con recomendaciones específicas de la OMS, deberá remitirse el modelo de protocolo propuesto para su evaluación o aquel protocolo que haya sido aprobado por la Autoridad Reguladora del país de origen.

6. Listado de países donde ha sido previamente registrado el producto. Corresponde al listado de los países en que, al momento de realizar la solicitud de registro, la vacuna ya está registrada o en su defecto, los países en los que se está tramitando.

7. Información acerca de los expertos. Deberá enviarse información de cada uno de los expertos encargados de la evaluación del producto desde el punto de vista de calidad, estudios pre-clínicos y estudios clínicos, anexar una síntesis de sus datos académicos y experiencia laboral y declarar la relación profesional existente entre los expertos y el solicitante del registro sanitario.

8. Evaluación del riesgo para el medio ambiente. Incluir una evaluación de los posibles riesgos que puede representar la utilización y/o eliminación de la vacuna para el medio ambiente y formular las propuestas respectivas, así como las indicaciones o advertencias a incluir en el etiquetado del producto.

6.1.2. Para la información de los Resúmenes se debe presentar:

El objetivo de este numeral es resumir los datos de calidad (químicos, farmacéuticos y biológicos), pre-clínicos y clínicos presentados en los numerales 6.1.3, 6.1.4 y 6.1.5 del expediente de solicitud del registro de la vacuna. Los expertos que real icen estos

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

resúmenes deberán abordar de forma objetiva los puntos decisivos de la calidad de la vacuna, los estudios pre-clínicos y clínicos realizados, notificar todos los datos pertinentes para la evaluación y hacer referencia a los datos establecidos en los numerales 6. 1.3, 6.1.4 y 6.1.5.

La información del numeral 6.1.2, deberá presentarse de acuerdo al siguiente orden:

1. Índice general: Deberá incluirse un índice general de la información científica contenida.

2. Introducción: Corresponde al resumen del tipo de vacuna, composición, mecanismo de acción inmunológica e indicación propuesta para la vacuna.

3. Resumen global de la calidad: Deberá presentarse un resumen global de la calidad de la vacuna, relacionada con los aspectos químicos, farmacéuticos y biológicos. Este resumen deberá referirse exclusivamente a la información, datos y justificaciones incluidas en el numeral 6.1.3 o en otros numerales del documento de registro.

El formato a seguir es el siguiente:

i. Introducción.

ii. Resumen del principio activo: Lo respectivo a la producción y control de calidad del antígeno o antígenos que componen la vacuna.

4. Resumen del producto: Lo relacionado con la formulación, producción y control de calidad del producto terminado. Visión general de la parte no clínica: Deberá presentarse una valoración integral y crítica de los resultados de la evaluación realizada de la vacuna, en estudios en animales e "in Vitro" y definir las características de seguridad de la vacuna para su utilización en humanos. Los datos deberán presentarse como resumen escrito y tabulado, según el siguiente orden:

i. Introducción.
ii. Resumen escrito de farmacología.
iii. Resumen tabulado de farmacología.
iv. Resumen escrito de farmacocinética (si aplica).
v. Resumen tabulado de farmacocinética (si aplica).
vi. Resumen escrito de toxicología.
vii. Resumen tabulado de toxicología.

5. Visión general de la parte clínica: Deberá presentarse un análisis crítico de los resultados clínicos incluidos en el resumen clínico y en el numeral 6.1.5. Debe incluir el resumen del desarrollo clínico de la vacuna, el diseño del estudio crítico y las decisiones relacionadas con los estudios clínicos y realización de los mismos. Deberá incluir una visión general de las conclusiones clínicas y evaluación de los

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

riesgos/beneficios en relación con los resultados de los estudios clínicos y justificación de las dosis propuestas. Se expondrán todos los datos relativos a eficacia y seguridad, planteados en el desarrollo de la vacuna, así como los problemas pendientes de resolver. Los datos deberán presentarse como resumen escrito y tabulado, de acuerdo al siguiente orden:

i. Introducción.
ii. Índice.
iii. Discusión detallada del desarrollo del producto.
iv. Visión general de Inmunogenicidad.
v. Visión general de Eficacia.
vi. Visión general de Seguridad.
vii. Conclusiones balance riesgo-beneficio.
viii. Referencias bibliográficas.

6. Resumen no clínico: Corresponde al resumen de los resultados de los estudios de farmacología, farmacocinética y toxicología realizados en animales y/o "in Vitro". Deberá presentarse como un resumen objetivo, escrito y tabulado, de acuerdo al siguiente orden:

i. Introducción.
ii. Resumen escrito de farmacología.
iii. Resumen tabulado de farmacología.
iv. Resumen escrito de farmacocinética (si aplica).
v. Resumen tabulado de farmacocinética (si aplica).
vi. Resumen escrito de toxicología.
vii. Resumen tabulado de toxicología.

7. Resumen Clínico: Corresponde al resumen crítico de los resultados remitidos en el numeral 6.1.5. Debe englobar el resumen de todos los estudios clínicos realizados. Además, deberá presentarse una sinopsis de cada estudio. El resumen de la información clínica deberá seguir el siguiente orden:

i. Introducción.
ii. Índice.
iii. Resumen de los estudios clínicos de Inmunogenicidad.
iv. Resumen de los estudios clínicos de Eficacia.
v. Resumen de los estudios clínicos de Seguridad.
vi. Referencias bibliográficas.

6.1.3. Para la Información de calidad (Química, Farmacéutica Y Biológica) se debe presentar:

1. Índice del numeral.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

2. Contenido: Incluir los requisitos que se detallan a continuación:

3. Principio(s) activo(s). La información solicitada en este punto, deberá ser suministrada de forma individual para cada principio activo que integre la vacuna.

i. Información general, materiales de partida y materias primas.

a. Denominación Común Internacional del principio activo: Conforme a los lineamientos de la OMS.

b. Fórmula estructural, molecular y masa molecular relativa (según aplique): Por ejemplo, en el caso de vacunas sintéticas, o conjugadas, incluir la secuencia esquemática de aminoácidos indicando sitios de glicosilación u otras modificaciones y masa molecular relativa.

c. Especificaciones: Incluyendo propiedades fisicoquímicas y actividad biológica.

d. Descripción general de los materiales partida: Para cada material de partida de origen biológico, empleados en la obtención o extracción del principio activo, se deberá incluir un resumen sobre la seguridad viral del material.

d.1. Cepa: Información sobre origen, número de pases, identificación, certificados analíticos, procesos de atenuación, obtención o construcción según el tipo de vacuna, estabilidad genética de la cepa.

d.2. Sistemas de bancos semilla/maestro/trabajo: Origen, identificación, caracterización, método de elaboración, certificados analíticos, determinación de agentes extraños, estabilidad, controles y frecuencia de los ensayos, definición del número de pases. En el caso de bancos celulares, demostrar que las características de las células se mantienen inalteradas en los pases empleados en la producción y sucesivos.

d.3. Huevos embrionados: Información sobre su origen, identificación, y certificados de calidad.

d.4. Línea celular: Demostrar que las características de las células se mantienen inalteradas en los pases empleados en la producción y sucesivos.

d.5. otros

e. Descripción general de las materias primas: Considerando aquellas materias primas empleadas en el proceso de elaboración, de las cuales no deriva directamente el principio activo, tales como medios de cultivo, suero fetal bovino, etc. Deberá remitirse Información sobre fabricante(s), certificados de calidad, controles realizados. En el caso de materias primas de origen animal, describir origen, criterios de selección,

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

transporte y conservación remitir certificado de disminución de riesgo de transmisión de agentes relacionados con Encefalopatía Espongiforme Animal.

f. Certificados analíticos avalados por el fabricante.

ii. Proceso de fabricación del principio activo.

a. Fabricante(s): Indicar nombre, dirección, y responsabilidad(es) del (los) fabricante(s) en el proceso de fabricación del principio activo.

b. Descripción del proceso de fabricación: Deberá remitirse una descripción del proceso de fabricación que incluya todas las etapas de fabricación. Un proceso típico de producción de una vacuna, se inicia a partir de un(os) vial(es) del banco semilla y/o celular respectivo, incluyendo cultivos celulares, cosecha(s), inactivación, purificación, reacciones de modificación (si aplica), llenado, almacenamiento y condiciones de traslado. Para los procesos en los que aplique debe Incluirse la definición de número de pases.

b.1. Diagrama de flujo del proceso de fabricación: Debe ilustrar todos los pasos de fabricación, incluyendo los procesos intermedios.

b.2. Descripción del sistema de identificación de lotes (clave de lote): Definición de lote en cada etapa del proceso e incluso cuando se realicen mezclas. Además, remitir la información correspondiente a la escala de fabricación y tamaño de los lotes.

b.3. Descripción del proceso de inactivación o de toxificación (según aplique): Detallar los métodos y agentes utilizados, parámetros controlados y etapa de producción en que se realizan dichos procesos.

b.4. Descripción del proceso de purificación: Detallar el método utilizado, reactivos y materiales empleados, parámetros operacionales controlados y las especificaciones establecidas, así como, los estudios de validación respectivos.

b.5. Descripción del proceso de conjugación: Si aplica o cuando se haya realizado alguna modificación del principio activo. Considerar, además, que debe incluirse la información concerniente al origen y control de calidad del material de partida empleado para la obtención de la sustancia utilizada como proteína transportadora.

b.6. Estabilización del principio activo: Descripción de los pasos realizados para lograr la estabilización del principio activo, como, por ejemplo, añadido de estabilizantes u otros procedimientos, si aplica.

b.7. Reproceso: Descripción de los procedimientos establecidos para el reprocesamiento del principio activo o cualquier producto intermedio, criterios y justificación empleados.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

b.8. Procedimiento de llenado del principio activo, controles del proceso: Descripción del procedimiento para el envasado del principio activo, controles realizados al proceso, criterios de aceptación, tipo de sistema envase cierre empleado para el almacenamiento del principio activo, condiciones de almacenamiento y traslado, si aplica.

c. Control de los materiales.

d. Identificación de pasos críticos del proceso y controles realizados. Selección y justificación de las etapas críticas: Abarcando desde la inoculación original hasta la obtención del principio activo, definiendo los parámetros operacionales o aspectos a controlar durante las etapas críticas incluyendo las especificaciones de calidad.

e. Validación del proceso de fabricación. Descripción de cambios: Información sobre los procedimientos de validación y/o evaluación de los procedimientos de manufactura, incluyendo el establecimiento de pasos críticos y criterios para establecer los límites de control de los pasos críticos.

iii. Caracterización del principio activo: Presentar datos que permitan determinar la estructura y características fisicoquímicas, inmunológicas y bilógicas del principio activo.
iv. Control de calidad realizado al principio activo.

a. Especificaciones.

b. Procedimientos analíticos.

c. Validación de procedimientos analíticos.

d. Resultados de consistencia y análisis de lotes.

e. Justificación de las especificaciones.

v. Estándares o materiales de referencia: Descripción detallada de los estándares o materiales de referencia empleados y sus certificados analíticos.

vi. Sistema envase cierre: Descripción completa del envase y sistema envase cierre del contenedor en el que será envasado el principio activo hasta su utilización en la elaboración del producto terminado. Debe incluir la identificación de todos los materiales que constituyen el sistema envase cierre, así como de sus especificaciones. Si aplica, incluir la discusión del tipo de materiales seleccionados con respecto a la protección del principio activo contra la humedad y la luz.

vii. Estabilidad del principio activo.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

a. Protocolo del estudio de estabilidad, resumen y conclusiones: Debe incluir las condiciones del estudio, incluyendo todas las condiciones de almacenamiento (temperatura, humedad, luz), en que se evalúe la vacuna, metodología analítica, especificaciones, resumen de resultados y conclusiones.

b. Programa de estabilidad posterior a la aprobación: Se refiere a la continuación del estudio de estabilidad, incluyendo número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y pruebas analíticas a realizar.

c. Resultados de estudios de estabilidad: Debe incluir los resultados completos de cada lote evaluado durante los estudios de estabilidad.

d. Almacenamiento y condiciones de transporte del principio activo:

Si aplica, describir el equipamiento utilizado, áreas y edificios y las condiciones de envío y almacenamiento de principios activos. Demostrar que se mantienen las condiciones ambientales controladas de acuerdo a los estudios de estabilidad en el trasporte del activo a granel, cuando se dé el caso que se necesite transportar entre plantas.

viii. Consistencia de producción del principio activo: Remitir protocolo resumido de producción y control de 3 lotes consecutivos de principio activo, y certificados analíticos (en el caso de que esta información no esté incluida en el protocolo resumido del producto final). Así mismo, incluir el análisis de los resultados de esos lotes en términos de consistencia de producción.

ix. Producto Terminado.

a. Descripción y composición del producto terminado: Deberá incluirse la descripción del producto terminado, su composición detallando cada uno de los componentes, principio(s) activo(s) adyuvantes, conservantes estabilizantes y excipientes, declarando la función de cada uno de ellos. En caso de productos liofilizados, deberá incluirse además la descripción del diluyente y del sistema envase cierre empleado para el diluyente.

b. Desarrollo farmacéutico: Información sobre los estudios realizados para establecer la forma farmacéutica, formulación, proceso de fabricación y sistema envase cierre de la vacuna a comercializar. Los estudios descritos en este punto son distintos de las pruebas de control de calidad de rutina que se realizan según las especificaciones del producto. Deberá incluirse los siguientes aspectos:

b.1. Principio activo: Compatibilidad con el resto de los componentes del producto terminado, entre ellos adyuvante, preservante, y/o estabilizantes, según corresponda.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

b.2. Producto terminado: Desarrollo de la formulación, considerando la ruta de administración propuesta. Propiedades físico-químicas y biológicas del producto, indicando los parámetros relevantes del desarrollo del producto terminado.

b.3. Desarrollo del proceso de fabricación: Descripción de la selección y optimización del proceso de fabricación, particularmente de los aspectos críticos.

b.4. Sistema envase cierre, compatibilidad: Información sobre la selección de los materiales, protección contra humedad y la luz, y compatibilidad de los materiales.

b.5. Justificación fórmula cuali-cuantitativa final: Descripción de la razón por la cual se seleccionaron los adyuvantes, conservantes, estabilizantes y excipientes presentados en la fórmula cuali-cuantitativa.

c. Manufactura del producto terminado.

c.1. Fabricante(s): Nombre, dirección y responsabilidades de cada fabricante involucrado, incluyendo laboratorios contratados, tanto para el proceso de fabricación como de control.

c.2. Fórmula del lote: Deberá suministrarse la fórmula del lote de producción industrial incluyendo un listado de todos los componentes.

c.3. Descripción del proceso de fabricación: Remitir un diagrama de flujo del proceso, que incluya todos los pasos del proceso e indique los puntos en los que ocurre el ingreso de material al proceso. Identificar los pasos críticos y los puntos de control del proceso, productos intermedios y producto final. Además, deberá incluirse una descripción del proceso de manufactura, los procesos de control y puntos críticos identificados.

c.4. Control de pasos críticos e intermedios: Pruebas y criterios de aceptación desarrollados para establecer la identificación de los pasos críticos del proceso de manufactura y cómo fueron controlados.

c.5. Validación y/o evaluación de procesos: Remitir documentación y resultados de los estudios de validación y/o evaluación del proceso de manufactura incluyendo los pasos críticos o ensayos críticos empleados en el proceso de manufactura. Es necesario además proveer información concerniente a la seguridad viral del producto, si aplica.

c.6. Descripción del sistema de identificación de lotes (clave de lote): Definición de lote en las etapas de llenado, liofilización (si aplica) y empaque.

d. Control de adyuvante, preservante, estabilizantes y excipientes.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

d. 1. Especificaciones: Deberá suministrarse información de las especificaciones de todas las sustancias empleadas en la formulación del producto terminado diferentes al principio activo.

d.2. Procedimientos analíticos: Información detallada de los procedimientos analíticos empleados para el control de calidad del producto terminado, con el fin de poderlos replicar en el Departamento de Laboratorio de Control de Calidad de la Dirección de Farmacia.

d.3. Validación de los procedimientos analíticos: Incluir la información relacionada a la validación de los procedimientos analíticos incluyendo datos experimentales.

d.4. Justificación de especificaciones: Incluir la información de las sustancias empleadas en la formulación del producto final.

d.5. Sustancias de origen humano o animal (si aplica): Debe suministrarse información sobre la fuente, origen, descripción de las pruebas de calidad realizadas, especificaciones, determinación de agentes adventicios y seguridad viral.

d.6. Empleo de nuevos adyuvantes, preservantes, estabilizantes y/o excipientes: Cuando se emplee por primera vez en una vacuna de uso humano o para una nueva vía de administración, deberá suministrarse toda la información fabricación, caracterización y control y los datos que soporten la seguridad establecidos en estudios pre-clínicos y clínicos en relación al principio activo empleado.

e. Control del producto terminado.

e. 1. Especificaciones: Deberá declararse las especificaciones del producto terminado.

e.2. Procedimientos analíticos: Información sobre los procedimientos analíticos empleados para el control de calidad del producto terminado. Para métodos no Farmacopeicos, un resumen o referencias no son aceptados, deberá enviar toda la información sobre el desarrollo y validación de dicho método.

e.3. Validación de procedimientos analíticos: Información sobre la validación de los procedimientos analíticos del producto terminado, incluyendo datos experimentales.

e.4. Resultados de consistencia y análisis de lotes: Debe remitirse los Protocolos de Producción y Control de al menos 3 lotes de producto terminado y un análisis de los resultados en términos de consistencia de producción.

e.5. Determinación y caracterización de impurezas: Según proceda de acuerdo al método de fabricación de la vacuna sometida a registro sanitario.

e.6. Justificación de especificaciones: Deberá suministrarse la justificación de las

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

especificaciones propuestas para el producto terminado.

e. 7. Certificados analíticos avalados por el fabricante.

f. Estándares y materiales de referencia: Suministrar la información concerniente a los estándares y/o materiales de referencia empleados en las pruebas de control del producto terminado.

g. Sistema envase cierre: Describir de forma detallada el tipo y forma del envase y sistema de cierre en el cual se encuentra contenido el producto terminado, incluyendo los materiales, especificaciones, pruebas de evaluación del envase primario y secundario.

g.1. Especificaciones del envase primario y secundario.

g.2. Pruebas y evaluación de los materiales de envase.

h. Estabilidad.

h.1. Protocolo del estudio de estabilidad, resumen y conclusiones: Remitir estudio de estabilidad que cumpla con lo establecido en la Guidelines on stability evaluation of vaccines, WHO/BS/06.2049, incluyendo protocolo del estudio, especificaciones, métodos analíticos, descripción detallada del envase y sistema de cierre del producto evaluado, condiciones de almacenamiento (temperatura y humedad relativa ambiente), resumen de resultados de al menos tres lotes del producto terminado elaborados a partir de lotes diferentes de principio activo, conclusiones y período de validez propuesto. Los Estudios de Estabilidad deben estar firmados por el profesional responsable del estudio.

h.1.1 Para liofilizados presentar estudio de estabilidad del liofilizado, del diluyente y del producto una vez reconstituido.

h.1.2. Termo estabilidad (si aplica).

h.2. Programa de estabilidad posterior a la aprobación: Incluir el programa correspondiente o compromiso de estudios de estabilidad a realizar en la etapa de comercialización del producto terminado, incluyendo número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y pruebas analíticas a realizar. Estos resultados serán enviados periódicamente para la actualización de la información de estabilidad de la vacuna evaluada.

h.3. Resultados de estudios de estabilidad: Debe incluir los resultados completos de cada lote evaluado durante los estudios de estabilidad.

h.4. Descripción de los procedimientos para garantizar la cadena de frío: Describir

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

detalladamente las medidas tomadas para garantizar las condiciones adecuadas de temperatura y humedad para el traslado del producto terminado de su lugar de producción al lugar de venta final, incluyendo todas las etapas de almacenamiento y distribución e indicando los controles efectuados en cada una de las etapas, esta descripción debe estar firmada por el profesional responsable de la misma.

h.5. Información relativa al solvente del producto: Si es necesario que la vacuna sea comercializada con un solvente en particular, el solvente debe hacer parte de un Kit, en el cual también se incluye la vacuna. En este caso, el solvente deberá estar reportado dentro del certificado de producto farmacéutico o CLV.

4. Referencias bibliográficas.

6.1.4. Para los Informes de estudios pre-clínicos, se debe presentar:

Los estudios pre-clínicos deben cumplir con los lineamientos de la OMS establecidos en el documento *Guidelines in non-clinical evaluation of vaccines, WHO Technical Report Series 927, 2005,* en su versión vigente, así mismo se deben presentar los siguientes requisitos:

1. Índice del numeral.
2. Informes de estudios.

i. Farmacología.

a. Estudios farmacodinámicos (Inmunogenicidad de la vacuna).

b. Estudios farmacodinámicos de adyuvantes (si aplica).

ii. Farmacocinética.

a. Estudios farmacocinéticos: Cuando aplique según el tipo de vacuna o cuando se empleen sustancias nuevas en la formulación del producto, nuevas vías de administración o formas farmacéuticas que requieran de la evaluación farmacocinética respectiva.

iii. Toxicología.

a. Toxicología general. Se requiere presentar información sobre:

a.1 Diseño del estudio y justificación del modelo animal.

a.2 Especies animales utilizadas, edad y tamaño de los grupos.

a.3 Dosis, ruta de administración y grupos de control.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

a.4 Parámetros monitoreados.

a.5 Tolerancia local.

b. Toxicología especial (para las vacunas que procedan). Se requiere presentar información sobre:

b 1 Investigaciones inmunológicas especiales.

b.2 Estudios de toxicidad en poblaciones especiales.

b.3 Estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad (si aplica).

b.4 Estudios de toxicidad reproductiva. Cuando se trate de vacunas a ser administradas en mujeres embarazadas o en edad fértil.

c. Toxicidad de nuevas sustancias incorporadas a la formulación (nuevos adyuvantes, estabilizantes, aditivos): Deberán remitirse los estudios toxicológicos correspondientes cuando se hayan incorporado nuevas sustancias a la formulación (nuevos adyuvantes: en recomendación a la Guidelines on the non clinical evaluation of vaccine adjuvants and ajuvanted vaccines (WHO TRS 987, Annex 2); estabilizadores, aditivos), cuando se trate de otras vías de administración de la vacuna, o cuando se trate de nuevas combinaciones, según aplique.

iv. Consideraciones especiales.

a. Evaluación del posible "sheding" (excreción) del microorganismo (para las vacunas atenuadas).

3. Referencias bibliográficas.

6.1.5. Para los Informes de estudios clínicos, se debe presentar:

Los estudios clínicos deben cumplir los lineamientos establecidos por la OMS en el documento *Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, WHO* Technical Report Series 1004, Annex 9, 2017 y las guías específicas de la OMS según el tipo de vacuna en su versión vigente, así mismo deben presentar los siguientes requisitos:

1. Generalidades.
2. Índice del numeral.
3. Contenido: Informes de los estudios clínicos.

i. Estudios Fase I: Están orientados a definir la seguridad y reactogenicidad de la

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

vacuna, así como también a buscar información preliminar de inmunogenicidad. Dosis y vía de administración deben ser evaluadas con respecto a estos parámetros. Generalmente estos estudios son conducidos en pequeños grupos de adultos sanos (50-200), inmuno competentes que presentan bajo riesgo de ser infectados por la vacuna o complicaciones relacionadas.

ii. Estudios Fase II: Una vez que los estudios Fase I han sido completados o se tiene suficiente información que demuestre resultados satisfactorios se pueden iniciar los estudios Fase II. La principal distinción entre la fase I y II es que los estudios Fase II involucran a un número importante (200-600), de sujetos y usualmente son controlados y aleatorizados. Los objetivos principales de estos estudios son demostrar inmunogenicidad del componente (s) activo y seguridad en la población blanco (principalmente niños sanos). Los estudios Fase II deben definir la dosis óptima, esquema de vacunación y de manera muy importante la seguridad antes de iniciar la Fase III.

iii. Estudios Fase III: Los Fase III son estudios a gran escala diseñados para entregar datos sobre la eficacia y seguridad de la vacuna. Estos estudios usualmente son desarrollados en grandes poblaciones para evaluar la eficacia y seguridad de la formulación(es) del (los) componente(S) inmunológicamente activo(s). En estos estudios se pueden enrolar varios miles de sujetos (esto estará definido por el endpoint del estudio); datos serológicos son colectados a lo menos de un subgrupo de la población inmunizada con la idea de establecer un correlato entre la eficacia clínica y la inmunogenicidad, esto no siempre es posible de establecer. Los estudios clínicos fase III, deberán ser realizados empleando al menos tres (3) lotes a escala industrial o escala de producción que se usará rutinariamente en la mayoría de los países.

4. Consideraciones especiales: Dependiendo del tipo de vacuna, podrán requerirse además de los estudios clínicos de inmunogenicidad, eficacia y reactogenicidad, la evaluación de la eliminación del microorganismo (shedding) en el caso de vacunas vivas, la interacción con otras vacunas y la interferencia con anticuerpos maternos.

i. Adyuvantes (si aplica): Evidencia y soporte científico que justifique el uso del adyuvante, cuando aplique.

ii. En el caso de vacunas elaboradas por nuevos productores y vacunas combinadas. Deberán remitir la información correspondiente a estudio puente realizado para asegurar la no-inferioridad de la vacuna en evaluación con respecto a la vacuna de referencia, avalando la Inmunogenicidad, reactogenicidad, seguridad y eficacia cuando aplique. Revisar la nueva guía de la OMS.

iii. Interferencias con otras vacunas:

5. Reportes de Estudios Clínicos

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

i. Estudios Fase IV- Plan de Manejo de Riesgo (incluyendo plan de Farmacovigilancia).

6. Referencias bibliográficas

7. REQUISITOS DE LIBERACIÓN DE LOTES DE VACUNAS DE USO HUMANO.

La información para la liberación de lotes de vacunas de uso humano, se realiza de conformidad a lo establecido en las recomendaciones de la Guía "Guidelines for independent lot release ofvaccines by regulatory authorities", WHO TRS N° 978, 2013, y para lo cual se debe presentar lo siguiente:

1. Formato de solicitud: Para solicitar la Liberación de Lotes de Vacunas debe llenarse el Formato de Solicitud establecido en el Sistema Karplus, o en su defecto el Formulario de Solicitud para la Exención del proceso de Liberación de Lote de Vacunas, para lo cual el Profesional Responsable generará dicho Formulario en original y copia debidamente firmado y sellado. En caso de requerir verificación de la calidad por el Departamento Laboratorio Control de Calidad, debe generar el referido Formulario en original y dos (2) copias debidamente firmados y sellados.

2. Certificado de liberación de Lote del País de Origen de la Vacuna: Corresponde al Certificado de Liberación de Lote del país de origen de la vacuna, o por la Autoridad Sanitaria encargada de su liberación en caso de vacunas importadas. En caso de Vacunas nacionales previo a la comercialización de estos, la Dirección de Farmacia emitirá el Certificado de Liberación de cada lote. El Certificado deberá corresponder al lote declarado en la solicitud de Liberación de Lote de Vacuna.

3. Protocolo Resumido de Producción y Control del Lote a liberar. Según el formato de la vacuna respectiva, recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su versión vigente.

En caso que no esté disponible la guía de la vacuna respectiva publicada en la Serie de Informes Técnicos de la OMS, el protocolo debe contener como mínimo los siguientes requisitos:

i. Nombre comercial de la vacuna.
ii. Nombre y dirección del (o los) fabricante(s) involucrado(s) en cada etapa del proceso de producción.
iii. Número de Registro Sanitario.
iv. Presentación.
v. Número(s) de lote(s).
vi. Tamaño del lote.
vii. Fecha de fabricación.
viii. Fecha de vencimiento.
ix. Diagrama de flujo de Procesos.
x. Cepas y sustratos.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

xi. Proceso de Fabricación.
xii. Formulación.
xiii. Pruebas de control de calidad en cada etapa de producción.
xiv. Certificado de Liberación del producto emitido por el fabricante.

4. Muestras del Lote a Liberar: (Cuando aplique)

a) El número de muestras para comprobación de la calidad y liberación de lote de vacunas de uso humano, que se presentaran en el departamento de laboratorio de control de calidad son las siguientes:

Forma farmacéutica y presentación	Cantidad de muestras requeridas
Ampolla, frasco ampolla o vial, y jeringa pre cargada con solución o suspensión inyectable.	10 unidades
Ampolla, frasco ampolla o vial con suspensión y solución oral.	10 unidades
Frasco ampolla o vial con polvo liofilizado para reconstituir	15 unidades

8. REQUISITOS PARA MODIFICACIONES POST-REGISTRO DE VACUNAS DE USO HUMANO.

Las modificaciones que se realicen posterior al registro sanitario de vacunas de uso humano, deben cumplir con los siguientes requisitos:

l. Clasificación y requisitos a presentar para las modificaciones al registro sanitario de la vacuna:

4. D) OTRAS MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO DE VACUNAS DE USO HUMANO.

9. CAUSAS DE CANCELACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE VACUNAS

La dirección de farmacia cancelará el registro sanitario de vacunas de uso humano y detendrá el proceso de comercialización de las mismas en todo el territorio nacional, en los siguientes casos:

1. Cuando el propietario del registro sanitario no procede con la solicitud de renovación del registro sanitario de la vacuna, según lo establecido en el numeral 6 de esta norma. Cuando la vacuna ha sido modificada con relación a lo declarado en el expediente de registro sanitario sin haberse notificado a la dirección de farmacia.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

2. Cuando se demuestre, mediante estudios de post-comercialización u otros, que la vacuna no cumple con los requisitos · · establecidos en cuanto a su calidad, seguridad y/o efectividad.

3. Ante alertas nacionales o internacionales sobre riesgo de la vacuna.

4. Cuando el propietario del registro sanitario de la vacuna lo solicite.

10. CAUSAS DE CANCELACIÓN DEL CERTIFICADO DE LIBERACIÓN DE LOTE.

La dirección de farmacia cancelará el certificado de libración de lote de vacunas y detener el proceso de comercialización en todo el territorio nacional, en los siguientes casos:

1. Cuando se presenten inconvenientes, tales como reporte confirmado de ESAVI (Eventos Supuestamente Atribuidos a Vacunación o Inmunización);

2. Medidas sanitarias tomadas como resultado de actividades de inspección, vigilancia y control;

3. Alerta sanitaria a nivel mundial que den lugar al retiro de un lote del mercado;

4. El laboratorio fabricante nacional o distribuidor e importador informa que ya no van a fabricar, importar el lote previamente liberado.

La dirección de farmacia anulará el certificado de liberación de lote emitido, mediante comunicación escrita dirigida al interesado, expresando que dicho Certificado ha sido anulado y no puede comercializarlo o continuar comercializándolo.

11. SANCIONES

De acuerdo a lo establecido en la Ley No. 292 "Ley Medicamentos y Farmacia" publicada en La Gaceta, Diario Oficial, número 103 del cuatro de junio del año mil novecientos noventa y ocho; Decreto No. 6-99, "Reglamento de la Ley No. 292, Ley Medicamentos y Farmacia", publicado en La Gaceta, Diario Oficial, números 24 y 25 del cuatro y cinco de febrero del año mil novecientos noventa y nueve; Decreto No. 50-2000 Reforma del Decreto No. 6-99, publicado en La Gaceta, Diario Oficial, números 107 del siete de junio del año dos mil; Decreto No. 23-2002 Reforma del Decreto No. 6-99, publicado en La Gaceta, Diario Oficial, números 46 del siete de marzo del año dos mil dos.

12. OBSERVANCIA

La observancia de esta Norma Técnica Obligatoria Nicaragüense estará a cargo del Ministerio de Salud, MINSA.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977

13. ENTRADA EN VIGENCIA

La presente Norma Técnica Obligatoria Nicaragüense entrará en vigencia a partir de su publicación en La Gaceta Diario Oficial.

Anexo en PDF de NTON 19 011-19
(MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. VACUNAS. REQUISITOS DE REGISTRO SANITARIO)

Fuente: http://www.leybook.com/doc/4977