

INSTRUCTIVO PARA EL REGISTRO SANITARIO DE BIOLÓGICOS

La solicitud de Registro de cada producto deberá ser dirigida a la Dirección de Acreditación de Medicinas y Alimentos, con atención al Departamento de Evaluación y Registro, ésta será presentada en original y copia, escrito su contenido a máquina.

El propósito de este instructivo es detallar los requisitos a seguir para la solicitud de un Registro Sanitario para un producto biológico, de conformidad con la Ley de Farmacia y la Resolución Ministerial, para obtener la autorización de expendio en todo el territorio nacional de un producto biológico, se debe cumplir con los requisitos mencionados a continuación:

1-Adquirir formulario de solicitud de Registro Sanitario de Producto Biológico en la ventanilla de recepción del departamento de registro del DARMA-MINSA

2-Organizar las muestras para cada solicitud.

3-La solicitud original y copia, y las muestras deben ser entregadas en la ventanilla de recepción del departamento de registro DARMA-MINSA por el farmacéutico registrador.

4-En recepción se sellará el formulario de solicitud de registro de producto biológico con la fecha de recepción y posteriormente se le emitirá un recibo (donde se aplicará la tarifa de registro de productos farmacéuticos según Ley de Farmacia) de pago de factura al farmacéutico registrador, así mismo se le asignará un número a cada solicitud presentada.

5-El farmacéutico registrador cancelará la tarifa en la caja central del Minsa, donde se le regresa el recibo original y una copia, enumerados, sellados y firmados.

6-El farmacéutico registrador entrega copia del recibo de pago a la ventanilla de recepción. El original será para su archivo personal.

7-Recepción devuelve una copia de la carta de presentación de solicitud como constancia de recepción de la misma.

8-El farmacéutico registrador retirará la copia de solicitud y orden de pago para hacer efectiva la gestión de análisis en el Laboratorio Nacional de Control de Calidad de Medicamentos.

A-INFORMACIÓN GENERAL -PB:

NOTA: Toda la Información y Documentación adjunta tiene que presentarse al D.AR.M.A. en el Idioma Nacional

A1 -Nombre Genérico del biológico:

De acuerdo a la Denominación Común Internacional, en caso de combinaciones se deben detallar los genéricos de todos los principios activos y además los coadyuvantes de la fórmula.

A2 -Nombre Comercial del producto:

Cuando proceda, expresar el nombre asignado por el fabricante amparado en el certificado de marca correspondiente, especificando además, forma farmacéutica y concentración por unidad de dosificación.

A3 -Forma Farmacéutica:

Forma física que caracteriza al producto farmacéutico terminado. La relación expresada cuantitativamente entre una o más de las propiedades biológicas de una forma de dosificación o de los parámetros derivados de ellas, y una o más propiedades o características fisicoquímicas de esa misma forma de dosificación

A4 -Concentración:

La potencia como contenido de un principio activo, generalmente de naturaleza biológica en una unidad de dosificación o en la forma de dosificaciones; en este caso, el contenido del producto se expresa con relación a la actividad de un patrón biológico de referencia y se indica en unidades internacionales (UI).

A5 -Procedencia:

País de origen del producto biológico.

A6-Profesional Farmacéutico Responsable del Registro:

A7 -Nombre del Representante:

Debe detallarse nombre completo y dirección de la firma Representante del laboratorio, presentando poder legal de representación en original, debidamente autenticado

A8-Nombre de (los) Distribuidor (es)

Nombre completo y dirección de la(s) firma(s) Distribuidora(s) del producto en Nicaragua. Dicha(s) firma(s) debe(n) estar registrada(s) en el Departamento de Evaluación y Registro.

A9-Laboratorio Fabricante y País de origen:

Debe detallarse: nombre completo, dirección y país de origen del laboratorio fabricante, en el caso que no sea fabricación propia, se detallarán los nombres de los laboratorios que intervienen en el proceso, al igual que dirección y país. Entendiéndose como país de origen, el país donde se fabrica el medicamento o en el caso de fabricación por terceros el país donde se localiza el responsable del producto.

A10-Modalidad de producción

Indicar si la fabricación del producto es propia o realizada por terceros.

B-DOCUMENTO -PB

B1-Cartas que lo acrediten:

B2-Poder de Comercialización:

Este requisito es una exigencia de todos los países para ubicar al responsable de la comercialización de la vacuna en el país. Este se considera como un documento legal comercial.

B3.-Convenio de Fabricación:

Documento legal donde se estipula acuerdo de producción de un producto farmacéutico (producto biológico) y/o comercialización

B4-Certificado de Marca:

Nombre que, en contraposición al nombre genérico o común, distingue a un determinado medicamento, de propiedad o uso exclusivo de un laboratorio de producción y protegido por la ley por un periodo determinado de tiempo.

B4a-Número y fecha de vencimiento de la marca de fábrica del producto

Adjuntar, certificado de marca de fábrica extendido por la oficina de Registro de la Propiedad Industrial de Nicaragua o constancia de trámite.

B5-Certificado de garantía de calidad para productos objeto de comercio internacional tipo OMS del país de origen:

Este certificado debe ser expedido por la Entidad Sanitaria o Autoridad Competente del Estado o país de procedencia del producto, donde se indicará que éste se encuentra debidamente registrado y que su venta está autorizada en ese territorio para su consumo a demás tiene que declarar las buenas prácticas de manufactura e inspección periódica de ese laboratorio.

- .Nombre de Marca (cuando aplique)
- .Nombre Genérico
- .Forma Farmacéutica
- .Concentración
- .Nombre del Laboratorio Fabricante
- .País de origen o procedencia
- .Número de Registro del Producto
- .Fecha de vencimiento el registro (cuando aplique)
- .Fórmula cuali-cuantitativa
- .Cumplimiento de las Buenas Practicas de Manufactura del Laboratorio Fabricante.

.Se aceptará el certificado de libre venta de carácter múltiple, es decir que incluya diferentes productos en el mismo documento.

.El certificado de Libre Venta debe ser emitido por la autoridad sanitaria donde está ubicado el fabricante y en el caso de fabricación por terceros la Autoridad Sanitaria del país responsable de la comercialización.

.El Certificado de Libre Venta emitido en Centroamérica tiene dos años de vigencia. Si el CLV indica un tiempo de vigencia se respetará el mismo.

.Se respeta la forma farmacéutica consignada por la Autoridad Sanitaria que emite el Certificado de Libre Venta.

B6-Garantía de Calidad de Cadena de Frío:

Carta compromiso donde se especifiquen las medidas a tomar para garantizar la cadena de frío desde el sitio de origen hasta el distribuidor final.

C-DOCUMENTACIÓN TÉCNICA-PB

INFORMACIÓN QUÍMICO-BIOLÓGICA-FARMACÉUTICA

C1-Fórmula Cualitativa-Cuantitativa

Adjuntar documento donde debe anotarse en primer lugar el principio activo, estabilizante, adyuvantes, conservadores o nuevos aditivos en general. La composición cuantitativa debe expresarse por unidad de presentación del producto y suscrita por el profesional responsable

C2-Clasificación Terapéutica:

Ajustada a la lista de medicamentos esenciales de Nicaragua o clasificación internacional de medicamentos, o la detallada en la Literatura de referencia.

C3-Presentación de envase primario y secundario:

C3a-Envase primario:

Es el envase dentro del cual se coloca directamente el medicamento en la forma farmacéutica terminada.

C3b-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 en su forma farmacéutica definitiva.

C4-Características de los envases primario y secundario

C4a- Envase, material primario de cualquier material empleado para el envase de un producto farmacéutico que se encuentra en contacto directo con el producto.

C4b- Envase, material secundario de cualquier material empleado para el envase de un producto farmacéutico que no se encuentra en contacto directo con el producto.

C5-Texto para materiales de envase, impresos, prospectos o insertos: Adjuntos

C5a-Impresos o Etiquetas:

Cualquier leyenda, escrito, marca o prospecto que se adjunta, se incluye dentro, se acompaña o pertenece a cualquier medicamento, cosmético o dispositivo terapéutico, o se adhiere a cualquiera de los envases.

C5b-Prospecto e inserto:

Información impresa que se adjunta al medicamento por separado y que, generalmente, brinda detalles sobre propiedades, indicaciones y precauciones del uso de un determinado medicamento.

C6-Proceso de producción



El proceso de producción tanto de los antígenos que componen la vacuna como del producto final, deben ajustarse a las normativas establecidas por el Comité de Expertos en Productos Biológicos de la Organización Mundial de la Salud, recogida en la serie de informes técnicos y en los casos procedentes a las normas de otras autoridades y organismos reguladores tales como FDA, ICH, y EMEA.

Deberán remitir la información y diagrama de flujo de la producción de cada uno de los antígenos que componen la vacuna y del producto final incluyendo la definición y el tamaño del lote en cada una de las etapas.

Además, deberá precisar el nombre del laboratorio productor de cada antígeno y del producto final. En el caso de ser laboratorio diferente, la información correspondiente a las medidas tomadas para el traslado del antígeno de un sitio a otro.

La información de la producción deberá contemplar lo siguiente:

- . Fórmula de producción, incluyendo tamaño del 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 y el despistaje de agentes adventicios. En el caso de vacunas obtenidas por la tecnología del ADN recombinante, la información correspondiente a la célula huésped transformada y los sistemas de expresión.
- . Descripción del equipo de producción e instalación
- . 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. Deben 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.

C6a-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 proceso y a nivel del producto final, incluyendo cuando procedan los estudios comparativos con el material de referencia internacional.

-Consistencia de la producción: Este punto debe ser evaluado tanto para los antígenos como para el producto final, para lo cual enviarán los protocolos analíticos mínimos de tres a cinco lotes consecutivos, con materiales de partida diferentes y de un tamaño de lote que se corresponda con los de la rutina de producción.

-Validación: Debe incluirse información sobre la validación de los procesos, reprocesos y métodos analíticos empleados. En el caso de los métodos analíticos se refiere a cuando no estén descritos en la literatura internacional de referencia.

C6b-Consistencia de la Producción: Adjunto

C6c-Certificado analíticos:

De los principios activos, sustancias auxiliares, productos en proceso en los casos que procedan, productos terminados y materiales de referencia. Todos los certificados del producto deben incluir nombre de la sustancia o producto y su etapa de elaboración, identificación del lote, fecha y lugar de fabricación, tamaño del lote, especificaciones de calidad (físicos, químicos, biológicos y microbiológico) con sus límites y resultados, vencimiento cuando proceda, fecha y lugar de análisis, nombre y firma del analista y supervisión y decisión.

-Procedimientos normalizados de operación: Debe documentarse la disponibilidad de todos los procedimientos normalizados necesarios para el proceso de producción y control.

-Referencias bibliográficas utilizadas: Deben ser incluidas en todos los casos procedentes.

C6d-Descripción e interpretación de la clave del lote y fecha de vencimiento:

Lote: Designación (mediante números, letras o ambos) del lote del biológico que en caso de necesidad permita localizar y revisar todas las operaciones de fabricación e inspección practicadas durante su producción.

Fecha de vencimiento: Esta fecha se establece para cada lote mediante la adición del periodo 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 biológico y después de la cual el medicamento no debe usarse.

Fecha de elaboración:

Fecha con la cual se distinguen los lotes individuales y que indica cuando se terminó la fabricación, usualmente expresada por el mes y el año.

C6e-Certificado de Calidad de producto terminado:

Es todo documento emitido por el laboratorio fabricante del producto biológico (ver inciso C5).

C6f-Certificado de calidad de materia prima

Es todo documento emitido por el laboratorio productor de la materia prima cuando proceda (ver inciso C5).

C6g-Estudio de estabilidad

-Estudio de estabilidad: Deben enviar los protocolos de estudio de estabilidad de los principios activos y del producto final, correspondientes a por lo menos tres lotes, procedentes de materiales de partida diferente, 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. Estos 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, 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 reconstituidos.

En el caso de envases multidosis estudios donde se evalúe la esterilidad del producto en condiciones de uso.

C7-Muestras

Muestra es 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.

Para efecto de la solicitud tiene que Presentar una muestra original, la cual es independiente de las muestras requeridas para análisis de verificación de calidad.

D-INFORMACIÓN PRE-CLÍNICA Y CLÍNICA-PB

Información preclínica-clínica:

Además de los estudios preclínicos y clínicos que se detallan a continuación deben enviar:



- Exposición sumaria: Resumen de la justificación técnica científica y sanitaria por la cual el producto constituye una vacuna segura y eficaz y la justificación de la inclusión de cada una de los ingredientes activo, aditivos y excipientes en la fórmula.
- Informe del experto: Informe elaborado por uno o más expertos en el que describan los aspectos químico-farmacéutico, preclínico y clínico del producto. Deben anexar el curriculum vitae de los expertos.
- Condiciones de administración: Indicaciones, posología, vía de administración y modo de uso.
- Restricciones de uso: Advertencias, precauciones, contraindicaciones, reacciones adversas e interacciones.

D1-Monografía

Descripción científica técnica de un producto medicamentoso en la que se presenta información sobre su naturaleza química, actividad farmacológica, orientaciones de uso adecuado (advertencias, precauciones, interacciones, etc.), utilidad terapéutica y régimen de dosificación.

D2-Información sobre estudios preclínicos:

Para el caso de vacunas nuevas, nuevas cepas, nuevas vacunas conjugadas, vacunas AND deberán presentarse estos estudios con la información correspondiente a criterios de selección del ensayo y parámetros de calidad, justificación de la 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 por un resumen de las investigaciones realizadas con un análisis de los resultados más relevantes, acompañado de una tabla representativa. Esta tabla resumen, debe contener información sobre: tipo de ensayo, duración, especie, vía de administración, rango de dosis y resultados más significativos. Se presentará resultado de las especies más relevantes para el hombre. Se determinará la aparición de anticuerpos y se presentará el análisis de su relevancia para el ensayo en cuestión y para el hombre.

Los diseños experimentales deberán ajustarse a las normativas aceptadas o dictadas por el comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud. ICH y EMEA, y debe presentarse documentos que acrediten la aplicación de las buenas prácticas de laboratorio.

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 farmacológicos 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 microorganismos patógenos. Deben presentarse los datos sobre curva dosis - efecto y ensayo 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 la vacuna se presentarán datos sobre la cinética de aparición de los anticuerpos, media geométrica, inmunidad mediada por células, durante la respuesta inmune, y esquema de vacunación que justifique los esquemas propuestos para el humano.

En el caso de vacuna AND, se presentarán los resultados de esta evaluación en relación de la generación de antígenos.

Se incluirán los ensayos de provocación que demuestre la protección inducida por vacunas. Si la vacuna esta destinada a la protección del recién nacido se presentarán ensayos realizados en 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 AND se presentarán resultados de estudios *in vivo* o *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, ruta de administración alternativas (oral o intranasal) y en el caso de nuevas vacunas conjugadas y vacunas AND donde se hará énfasis especial en las gónadas.

Para el caso de vacunas conocidas, debeá presentarse la información bibliográfica que respalde la información objeto de la solicitud de registro.

D2a-Estudios de toxicidad:

.Toxicidad por administración única: Se presentarán 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 AND se presentarán resultados de la exploración de manifestaciones de autoinmunidad, inmunosupresión, tolerancia y presencia de anticuerpos (anti-AND, anti-IgG y otros). Este estudio puede ser parte de los ensayos de inmunogenecidad o de los estudios farmacológicos secundarios.

Toxicidad por administración reiterada: Son requeridas 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 AND).

-Estudios sobre la función reproductora:

Para nuevas vacunas, nuevas cepas, nuevas vacunas conjugadas y vacunas de AND presentarán siempre evaluación de los tres segmentos, si en los estudios de distribución demostraron afinidad por las gónadas y/o capacidad de recombinación con el AND 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 embrionofetal y perinatal debe ser razonablemente excluido mediante documentación clínica y/o epidemiológica con datos sobre exposición al agente patógeno o vacunas relacionadas. En otros caso, la disponibilidad de modelo de animales apropiado debe ser considerado.

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

D2b- Estudio de potencial mutagénico:

Estos estudios serán requeridos para vacunas de AND y nuevas vacunas obtenidas aplicando la tecnología de ADN recombinante. También serán requeridos en el caso de nuevos adyuvantes, nuevos agentes conservadores, estabilizadores u otro aditivos.

D2c-Ensayos de oncogenicidad:

Serán necesarios ensayos *in vivo* e *in vitro* en los casos de vacunas de AND o nuevas vacunas obtenidas mediante la aplicación de la técnica del ADN recombinante, cuando exista integración al AND 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 graves riesgo para la vida. También serán requeridos en el caso de nuevos adyuvantes, nuevos agentes conservadores u otros aditivos.

D2d-Tolerancia local:

Debe ser evaluado 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.

D3-Información sobre estudios clínicos:



Deberán ser estudios clínicos publicados en revistas científicas de reconocida trayectoria internacional o avalados por la Autoridad Nacional Regulatoria del país de origen del producto.

Serán solicitados en el caso de nuevas vacunas, nuevas cepas, nuevas combinaciones de antígenos, nuevas vacunas conjugadas, vacunas de AND, nuevas vías de administración, nuevo esquema de inmunización.

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 la inmunogenesidad, seguridad y eficacia de la vacuna en 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 en 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 tabla.

*Discusión y conclusiones

-Anexos

-Datos individuales de los pacientes.

D3a-Estudios farmacológicos, Fases I y II, 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 AND, 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 inmunogenesidad, dosis-repuesta, 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 recomendadas en relación a la cantidad de antígeno, número e intervalo de tiempo entre las dosis de vacunación y posible necesidad de refuerzo.

En el caso de nuevas vacunas combinadas deberán evaluar la posible interferencia inmunológica entre los antígenos, así como también los efectos adversos en relación con la administración individual de los antígenos. Así como también 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 sistémicas.

D3b-Estudios de eficacia, Fases III y IV

En estas fases también pueden continuar las evaluaciones de la inmunogenesidad de la vacuna.

La eficacia de la vacuna deberá evaluarse en estudios randomizados, controlados, realizados en la población susceptible a la vacunación. Es recomendable que se inicie 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 contengan antígenos para los cuales se encuentren establecidos los niveles de anticuerpos protectores, los estudios de inmunogenesidad pueden ser más relevantes para establecer su eficacia.

En algunos casos podrá ser necesario el desarrollo de otros tipos de estudios clínicos, como estudios prospectivos fase III, estudios caso-control, estudios de cohorte, u observación, según el caso.



*En el caso de nuevas vacunas combinadas, deben incluir la evaluación frente a los antígenos administrados de manera individual y demostrar las ventajas terapéuticas de la asociación la información de los estudios clínicos deberá incluir.

INFORMACION ADICIONAL, NO RELACIONADA CON LOS REQUISITOS PARA EL REGISTRO:

LIBERACIÓN DE LA VACUNA REGISTRADA:

Independientemente de los requisitos antes expuestos para el registro de vacunas, la autoridad nacional deberá liberar cada lote de vacuna que ingrese al país mediante la evaluación de los documentos siguientes:

*Certificado de liberación de lote emitido por la autoridad nacional del país productor (puede presentarse copia autenticada y protocolizada)

*Protocolo resumido de producción del lote en referencia.

*Protocolo resumido del control de calidad del lote.

Y cuando se requiera el análisis de la muestra de ese lote.

La autoridad nacional sobre la base de la correspondencia entre la información facilitada y la del registro procederá o no a la liberación de los lotes.

Nota: Después de registrado el producto biológico, en cumplimiento de los requisitos establecidos, toda importación que se haga de dicho producto registrado tiene que cumplir con lo establecido en la **liberación de vacuna registrada** expresada en información adicional, no relacionada con los requisitos para el registro.