

REGLAMENTO QUE REGULA LA PRESENTACIÓN Y CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS REQUERIDOS EN LA INSCRIPCIÓN Y REINSCRIPCIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS: VACUNAS

TÍTULO I DISPOSICIONES GENERALES

Artículo 1.- Objeto

El presente Reglamento tiene por objeto:

- 1.1 Establecer las normas que regulen la presentación de los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de los productos biológicos: vacunas.
- 1.2 Establecer la información que deben contener los documentos requeridos en la inscripción y reinscripción de los productos biológicos: vacunas.

Artículo 2.- Definiciones

Para efectos del presente Reglamento, se adoptan las siguientes definiciones:

1. **Adyuvante:** Una sustancia o combinación de sustancias utilizadas conjuntamente con un antígeno de vacuna para mejorar (por ejemplo, aumentar, acelerar, prolongar y/o posiblemente dirigir) o modular una respuesta inmune específica para antígeno de la vacuna con el fin de mejorar la efectividad clínica de la vacuna.
2. **Anticuerpo:** Proteína producida en el organismo por los linfocitos B como reacción al contacto con una sustancia extraña denominada antígeno. Los anticuerpos neutralizan los antígenos y son un elemento importante de la respuesta inmune contra las infecciones. Los anticuerpos también se denominan inmunoglobulinas.
3. **Antígeno:** Es el ingrediente activo en una vacuna el cual induce la respuesta inmune.

Los antígenos pueden ser: a) Preparaciones vivas atenuadas o inactivadas de bacterias, virus o parásitos; b) Fracciones celulares crudas o antígenos purificados, incluyendo proteínas recombinantes (es decir, los derivados de ADN recombinante expresados en una célula hospedera); c) Polisacáridos y conjugados formados por enlace covalente de polisacáridos con componentes tales como proteínas mutadas o inactivadas y/o toxoides; d) Antígenos sintéticos; e) Polinucleótidos (tales como las vacunas ADN plasmídico); o f) Células vivas vectorizadas que expresan antígenos específicos heterólogos. También se denomina "inmunógeno" en otros documentos.

También se usa para describir: (a) Un componente que puede sufrir un cambio o procesamiento químico antes de que se convierta en el antígeno o ingrediente activo utilizado para formular el producto final (también denominado "intermedio" en otros documentos); o, (b) Un ingrediente activo presente en una forma no modificada en el producto final (también denominado "sustancia farmacéutica" o "sustancia activa" en otros documentos). Por ejemplo, en este documento, el término "antígeno" se aplica, en el caso de una vacuna conjugada de polisacárido, al polisacárido intermedio, así como al polisacárido conjugado que no sufrirá modificaciones adicionales antes de la formulación.

4. **Banco de células de trabajo:** Cultivo de células derivado de un banco de células maestro que son destinadas a la preparación de los cultivos de producción. El banco de células de trabajo es usualmente almacenado a -70°C o temperaturas inferiores. En algunos países lo denominan como banco secundario.



5. **Bancos de células maestro:** Cultivo de células caracterizadas, de origen conocido, que son distribuidas en contenedores o envases, en una misma operación, de tal manera que se asegura su uniformidad y estabilidad durante el almacenamiento. El banco de células maestro es usualmente almacenado a -70°C o temperaturas inferiores. En algunos países lo denominan como banco primario.
6. **Cepa:** Grupo de microorganismos, como bacterias o virus, que pertenecen a la misma especie y comparten ciertas características que no se encuentran en otros miembros de la especie.
7. **Cosecha:** Procedimiento por el cual las células, cuerpos de inclusión o sobrenadantes crudos que contiene el Ingrediente Farmacéutico Activo-IFA no purificado se recuperan.
8. **Detoxificación:** Conversión de toxinas bacterianas a toxoides (derivados no tóxicos pero inmunogénicos de toxinas) por tratamiento químico.
9. **Documento Técnico Común (CTD):** Describe la organización de la información de eficacia, seguridad y calidad en un expediente (dossier) de productos biológicos: vacunas, el cual está estructurado en módulo 1 (información administrativa), módulo 2 (resúmenes), módulo 3 (calidad), módulo 4 (reporte de estudios no clínicos) y módulo 5 (reporte de estudios clínicos), de acuerdo a lo establecido por el Consejo Internacional de Armonización (ICH).
10. **Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) de vacuna:** 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.
11. **Lote Semilla Maestro:** Cultivo de un microorganismo distribuido a partir de un producto a granel en envases en una operación única de manera tal que se asegura la uniformidad, la ausencia de contaminación y la estabilidad. Un lote semilla maestro en forma líquida es usualmente almacenado a -70°C o menos. Un lote semilla maestro liofilizado es almacenado a una temperatura conocida que asegure su estabilidad.
12. **Lote semilla de trabajo:** Cultivo de un microorganismo derivado a partir del lote semilla maestro y empleado en la producción. Los lotes semilla de trabajo se distribuyen en envases y se almacenan como se indica en lote semilla maestro.
13. **Materiales de partida de vacunas:** 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.
14. **Materias primas de vacunas:** Es un término general utilizado para designar los reactivos o disolventes destinados a la producción de materiales de partida, productos intermedios o productos finales.
15. **Producto final a granel (Final Bulk) de vacunas:** Todo producto que ha completado todas las etapas del procesamiento, sin incluir el envasado final. Cualquier producto que haya terminado todas las etapas del proceso, incluyendo formulación, con excepción del envasado final.
16. **Proteína transportadora o acarreadora (Carrier):** Es una proteína, usada principalmente en las vacunas conjugadas, a la cual se une el antígeno de polisacárido con el fin de mejorar la magnitud y modificar el tipo de la respuesta inmunitaria.
17. **Vacuna:** Preparación que contiene antígenos capaces de inducir una respuesta inmune activa para la prevención, mejora o tratamiento de enfermedades infecciosas.



Artículo 3.- Ámbito de aplicación

Las disposiciones contenidas en el presente Reglamento son de cumplimiento obligatorio por los administrados y titulares de registro sanitario que, en los procedimientos administrativos seguidos ante la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) como Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) soliciten la inscripción o reinscripción en el registro sanitario de productos biológicos: vacunas, incluidas las obtenidas por la técnica del ADN recombinante.

TÍTULO II

DE LA PRESENTACIÓN Y CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS REQUERIDOS EN LA INSCRIPCIÓN Y REINSCRIPCIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS: VACUNAS

Artículo 4.- Contenido de la documentación

El contenido de la documentación requerida para solicitar registro sanitario de productos biológicos: vacunas, se presenta según lo indicado en el presente Reglamento, y se ciñe a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RedPARF), del Consejo Internacional de Armonización (ICH), de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), de la Dirección General de Productos de Salud y Alimentos de Canadá (Health Canadá), y/o de la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (US FDA).

La documentación debe presentarse conforme al Documento Técnico Común o CTD (Common Technical Document). Los administrados y titulares del registro sanitario que solicitan la inscripción o reinscripción de registro sanitario deben señalar la(s) recomendación(es) a la(s) cual(es) se ciñe(n).

Artículo 5.- Emisión de los documentos de control de calidad

5.1 La emisión de los documentos de control de calidad del IFA, producto terminado y excipientes referidos a las especificaciones técnicas, técnica analítica, validación de técnicas analíticas, justificación de especificaciones, análisis de lote, caracterización de impurezas, excipientes de origen animal o humano y nuevos excipientes, cuando correspondan, así como de los documentos de estándares, materiales de referencia, descripción del proceso de manufactura del IFA, producto terminado y sus validaciones, caracterización del IFA y desarrollo farmacéutico del producto terminado, deben ser presentados en un documento oficial emitido por el fabricante o el laboratorio que encarga la fabricación o por otro laboratorio de control de calidad certificado por la ANM o por las autoridades competentes de los países de alta vigilancia sanitaria o de los países con los cuales exista reconocimiento mutuo en Buenas Prácticas de Manufactura o Buenas Prácticas de Laboratorio suscrito por el profesional responsable.

5.2 Cuando los documentos consignados en el numeral 5.1 del presente artículo sean emitidos por un mismo laboratorio fabricante, se acepta un documento oficial suscrito por el profesional responsable que avale toda la información.

Artículo 6.- Vacunas que contengan solventes (diluyentes de reconstitución) o dispositivos médicos

Para el caso de vacunas que estén acompañadas de un solvente y/o un dispositivo médico, en el rotulado del envase mediato figura la fecha de vencimiento del producto que tiene el periodo de expiración más próximo a vencer; asimismo, en el rotulado inmediato de la vacuna, solvente o dispositivo médico figura la fecha de vencimiento de cada uno de ellos.



Artículo 7.- Contenido de los documentos para solicitar la inscripción en el registro sanitario de productos biológicos: vacunas

Para los fines de inscripción en el registro sanitario de productos biológicos: vacunas, el solicitante debe presentar la siguiente documentación, teniendo en cuenta lo dispuesto en el artículo 4 del presente Reglamento:

7.1 Solicitud, con el carácter de declaración jurada, según formato establecido por la ANM, conteniendo, como mínimo, la siguiente información:

1. Información general:

- a) Objeto de la solicitud.
- b) Nombre del producto para el cual solicita el registro.
- c) IFA, forma farmacéutica, cantidad de IFA (expresado en unidad de dosis o concentración) y vía de administración.
- d) Condición de venta.
- e) Origen del producto nacional o extranjero.
- f) Tipo de producto.
- g) Nombre o razón social, dirección y país del fabricante.
- h) Nombre comercial o razón social, dirección y Registro Único de Contribuyente (RUC) del solicitante.
- i) Nombre del director técnico.
- j) Listado de países en los que se encuentra registrado el producto.

2. Información técnica:

- a) Grupo terapéutico según el sistema de clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical).
- b) La fórmula cualitativa y cuantitativa expresada en unidades de peso o volumen del sistema métrico decimal o en unidades internacionales reconocidas, o en unidades de actividad biológica o de contenido proteico, según el tipo de producto que se trate, incluyendo todos los excipientes y disolventes, aunque estos últimos desaparezcan en el proceso de fabricación. Incluir la fórmula del diluyente utilizado para la reconstitución, cuando corresponda.

Se aceptan los excipientes de acuerdo al listado aprobado por la ANM. Los que no se encuentren en el listado aprobado deben sustentar científicamente su calidad y seguridad.

Las sustancias que se declaran como excipientes no deben tener actividad farmacológica y, si su presencia es necesaria en la formulación, se debe declarar cual es su función.

- c) Norma técnica de referencia vigente (farmacopea o propia del fabricante) de las especificaciones técnicas y técnicas analíticas, del IFA, producto terminado y excipientes.



- d) Tipo de envase, tanto mediato como inmediato.
- e) Material del envase inmediato.
- f) Material del envase mediato, expresando la naturaleza del envase.
- g) Formas de presentación del producto:

En caso de vacunas que estén acompañadas de solventes (diluyentes de reconstitución) o dispositivos médicos, considerar que:

- Para vacunas y solventes o dispositivos médicos importados que sean elaborados por el mismo fabricante y que estén avalados por el Certificado de Producto Farmacéutico o Certificado de Libre Comercialización, se debe declarar, para el caso del solvente o dispositivo médico, sus especificaciones técnicas.
- Solventes o dispositivos médicos elaborados por un fabricante diferente a las vacunas importadas, deben ser consignados en el Certificado de Producto Farmacéutico o Certificado de Libre Comercialización, o indicar en la solicitud, con carácter de declaración jurada, el número del registro sanitario otorgado en el Perú, nombre y país del fabricante y declararlo como parte de la presentación del producto. Para el caso del solvente o dispositivo médico se debe declarar sus especificaciones técnicas. En el caso que el Certificado de Producto Farmacéutico o el Certificado de Libre Comercialización no indique el nombre del fabricante del solvente o dispositivo médico, se debe declarar dicha información en la mencionada solicitud.
- Para vacunas de fabricación nacional que estén acompañadas de un solvente o dispositivo médico registrado en el Perú, debe indicarse en la solicitud, con carácter de declaración jurada, el número de registro sanitario otorgado en el Perú del solvente o dispositivo médico, y declararlo como parte de la presentación del producto.

En el caso que el interesado declare el número del registro sanitario del solvente o dispositivo médico del cual no es titular, debe declarar que cuenta con una autorización expresa del titular del registro sanitario o del certificado de registro sanitario.

- h) Sistema de codificación utilizado para identificar el número de lote, tratándose de producto importado.
- i) Tiempo de vida útil.
- j) Resumen que incluya información de todos los aspectos de calidad señalados en los numerales 7.2, 7.4 al 7.6, 7.9 y 7.10 del artículo 7 del presente Reglamento, enfatizando los parámetros críticos, con un análisis de temas que integren la información de los datos de calidad y la documentación presentada de datos preclínicos y clínicos requeridos.

3. Número y fecha de la constancia de pago.

7.2 Documentación de control de calidad del IFA, producto terminado y excipientes, la que debe contener la siguiente información:



7.2.1 Para IFA:

- a) Especificaciones técnicas utilizadas del (de los) IFA(s).
- b) Justificación de especificaciones técnicas.
- c) Técnicas analíticas.
- d) Validación de técnicas analíticas.
- e) Análisis de lote: Incluir los protocolos resumidos de producción y control de tres (3) lotes industriales consecutivos del IFA como mínimo y un análisis de los resultados que demuestre la consistencia de producción.

7.2.2 Para producto terminado:

- a) Especificaciones técnicas del producto terminado.
- b) Justificación de especificaciones técnicas.
- c) Técnicas analíticas.
- d) Validación de técnicas analíticas.
- e) Análisis de lote: Incluir los protocolos resumidos de producción y control de tres (3) lotes industriales consecutivos del producto terminado como mínimo y un análisis de los resultados que demuestre la consistencia de producción.
- f) Caracterización de impurezas del producto terminado.

7.2.3. Para excipientes:

- a) Especificaciones técnicas de los excipientes.
- b) Justificación de especificaciones técnicas, cuando las especificaciones técnicas no se encuentren en farmacopeas de referencia.
- c) Técnicas analíticas, cuando se trate de técnicas analíticas propias.
- d) Validación de técnicas analíticas, cuando se trate de técnicas analíticas propias.
- e) Excipientes de origen animal o humano, cuando corresponda. Se debe suministrar información sobre la fuente, origen, descripción de las pruebas de calidad realizadas, especificaciones, determinación de agentes adventicios y seguridad viral.
- f) Nuevos excipientes, cuando corresponda. Cuando se emplee por primera vez un nuevo excipiente en una vacuna de uso humano o para una nueva vía de administración, debe suministrarse toda la información de fabricación, caracterización y control y los datos que soporten la seguridad establecidos en estudios pre clínicos y clínicos en relación al IFA empleado.

7.3 Copia del Certificado de Liberación de Lote emitido por la Autoridad Competente del país de origen para productos importados, según corresponda.



7.4 Documentación que contenga los estándares y materiales de referencia del IFA y producto terminado, debiendo incluir sus especificaciones.

7.5 Descripción del proceso de manufactura del IFA y producto terminado y su validación:

Debe contener la siguiente información:

7.5.1 Información general, materiales de partida y materias primas:

- a) Denominación Común Internacional (DCI) o en su defecto, el nombre con el que figura en la farmacopea, formulario o suplemento de referencia.
- b) Fórmula estructural, molecular y masa molecular relativa, cuando corresponda.
- c) Descripción y caracterización del IFA, en el que deben incluirse las propiedades físico-químicas y actividad biológica.
- d) Descripción general del material de partida. Para cada material de partida de origen biológico, empleado en la obtención o extracción del IFA, se debe incluir un resumen sobre la seguridad viral del material:
 - d.1) Cepa: Información sobre origen, número de pases, identificación, certificados de análisis, procesos de atenuación, obtención o construcción según el tipo de vacuna, y estabilidad genética de la cepa.
 - d.2) Banco de células/lote semilla, (maestro, trabajo): Origen, identificación, caracterización, método de elaboración, certificados analíticos, determinación de agentes extraños, estabilidad, controles y frecuencia de los ensayos, y 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.

Si el sistema de producción no está basado en líneas celulares o sistemas de expresión conocidas (bacterias, levaduras), debe presentar información de acuerdo a cada caso.

- e) Descripción general de las materias primas empleadas en el proceso de elaboración, de las cuales no deriva directamente el IFA, tales como: Medios de cultivo, suero fetal bovino, entre otros. Además, debe incluirse información sobre el (los) fabricante(s), los certificados de calidad y los controles realizados. En el caso de materias primas de origen animal, describir origen, criterios de selección, transporte y conservación, e incluir el certificado de disminución de riesgo de transmisión de agentes relacionados con Encefalopatía Espongiforme Animal.

7.5.2 Manufactura del IFA

- a) Fabricante(s): Indicar nombre o razón social, dirección, país y responsabilidad(es) del (los) fabricante(s) en el proceso de manufactura del IFA.
- b) Descripción del proceso de fabricación que incluya todas las etapas de fabricación. Debe considerarse que 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), purificación, reacciones de modificación (cuando aplique), llenado, almacenamiento y condiciones de



traslado. Para los procesos en los que aplique debe incluirse la definición de número de pases.

- c) Diagrama de flujo del proceso de manufactura, en el que se describan todas las etapas de fabricación, incluyendo los procesos intermedios.
- d) Descripción del sistema de identificación de lotes. Descripción del lote en cada etapa del proceso e incluso cuando se realicen mezclas, incluyendo información de la escala de fabricación y tamaño de los lotes.
- e) Descripción del proceso de inactivación o detoxificación, en el que se señalen los métodos y agentes utilizados, parámetros controlados y etapa de producción en que se realizan dichos procesos para las vacunas que apliquen.
- f) Descripción del proceso de purificación, en el que se señale el método utilizado, reactivos y materiales empleados, parámetros operacionales controlados y las especificaciones establecidas; así como, las condiciones de uso y re-uso de membranas y columnas cromatográficas, y los estudios de validación respectivos.
- g) Descripción del proceso de conjugación en el que se señale cuando aplique y/o cuando se haya realizado alguna modificación del IFA. Además, incluir la información concerniente al origen y control de calidad del material de partida empleado para la obtención de la sustancia empleada como proteína transportadora.
- h) Estabilización del IFA: Descripción de las etapas realizadas para lograr estabilizar el principio activo, como, por ejemplo, añadido de estabilizantes u otros procedimientos, cuando aplique.
- i) Reproceso: Descripción de los procedimientos establecidos para el reprocesamiento del IFA o cualquier producto intermedio, criterios y justificación empleados.
- j) Procedimiento de llenado del IFA, controles del proceso. Descripción del procedimiento para el envasado del IFA, controles realizados al proceso, criterios de aceptación, tipo de sistema envase cierre empleado para el almacenamiento del IFA, condiciones de almacenamiento y traslado, cuando proceda.
- k) Control de materiales.
- l) Control de etapas críticas e intermedios: Identificación y justificación de las etapas críticas. Desde la inoculación hasta la producción del IFA, definiendo los parámetros operacionales para el control durante las etapas críticas, incluyendo las especificaciones de calidad.
- m) Validación del proceso de manufactura: Descripción de cambios. Información sobre los procedimientos de validación y/o evaluación de los procedimientos de manufactura, incluyendo el reprocesamiento, establecimiento de etapas críticas y criterios para establecer los límites de control de las etapas críticas.

7.5.3 Manufactura del producto terminado:

- a) Fabricante(s): Nombre, dirección y responsabilidades de cada fabricante involucrado, incluyendo laboratorios contratados, tanto para el proceso de manufactura como de control.
- b) Fórmula cualitativa y cuantitativa del lote.



- c) Descripción del proceso de manufactura: Incluir un flujograma del proceso que señale todas las etapas del proceso e indique los puntos en los que ocurre el ingreso de material al proceso, e identificar las etapas críticas y los puntos de control del proceso, productos intermedios y producto final. Además, debe incluirse una descripción del proceso de manufactura, los procesos de control y puntos críticos identificados.
 - d) Control de etapas críticas e intermedios: Incluir las pruebas y criterios de aceptación desarrollados para establecer la identificación de las etapas críticas del proceso de manufactura y como fueron controlados.
 - e) Validación y/o evaluación de procesos: Incluir documentación y resultados de los estudios de validación y/o evaluación del proceso de manufactura señalando las etapas críticas o ensayos críticos empleados en el proceso de manufactura. Es necesario, además, proveer información concerniente a la seguridad viral del producto, cuando proceda.
 - f) Descripción del sistema de identificación de lotes. Descripción del lote en las etapas de llenado, liofilización (si aplica) y empaque.
- 7.6 Estudios de estabilidad del IFA y producto terminado, según lo establecido en la normatividad correspondiente.
- 7.7 Copia del certificado de producto farmacéutico o certificado de libre comercialización emitido por la Autoridad competente del país de origen o del exportador, considerando de modo preferente el modelo de la OMS, para productos importados.
- 7.8 Copia simple del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) del fabricante nacional o extranjero emitido por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM). Se aceptan solamente los Certificados de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de los países de alta vigilancia sanitaria y los países con los cuales exista reconocimiento mutuo. Para el caso del fabricante nacional o extranjero que cuenta con BPM vigente emitido por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM), basta con consignar el número de dicho certificado de BPM del fabricante en la solicitud con carácter de declaración jurada.
- 7.9 Sistema envase-cierre, que debe contener la siguiente información:
- 7.9.1 Para el IFA: Descripción completa del envase y sistema de cierre del contenedor en el que es envasado el IFA 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. Cuando proceda, incluir el análisis del tipo de materiales seleccionados con respecto a la protección del IFA contra la humedad y la luz.
 - 7.9.2 Para el producto terminado: Descripción de los componentes del sistema envase-cierre que en conjunto contienen y protegen a la forma farmacéutica; asimismo, presentar las especificaciones técnicas del envase mediato e inmediato, según lo establecido en la normatividad correspondiente.
- 7.10 Caracterización del IFA y desarrollo farmacéutico del producto terminado, el que debe considerar la siguiente información:
- 7.10.1 Caracterización del IFA:



Presentar datos que permitan determinar la estructura y características físico-químicas, inmunológicas y biológicas del IFA.

7.10.2 Desarrollo farmacéutico del producto terminado:

- a) Descripción y composición del producto terminado. Debe incluirse la descripción del producto terminado, su composición detallando cada uno de los componentes, IFA(s) y adyuvantes, preservantes, estabilizantes y excipientes, declarando la función de cada uno de ellos. En caso de productos liofilizados, debe incluirse, además, la descripción del diluyente y del sistema envase-cierre empleado para el diluyente.
- b) Información sobre los estudios realizados para establecer la forma farmacéutica, formulación, proceso de fabricación y sistema envase-cierre de la vacuna a registrar. Se debe considerar que los estudios descritos en este literal son distintos de las pruebas de control de calidad de rutina que se realizan según las especificaciones del producto biológico.

Deben incluirse además los siguientes aspectos:

- b.1) IFA(s): Compatibilidad con el resto de los componentes del producto terminado, entre ellos adyuvante u otros excipientes, según corresponda.
- b.2) Producto terminado: Desarrollo de la formulación, considerando la vía 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 manufactura: Descripción de la selección y optimización del proceso de manufactura, particularmente de los aspectos críticos.
- b.4) Justificación de la fórmula cualitativa y cuantitativa final.

7.11 Proyecto de ficha técnica e inserto, según el contenido descrito en los Anexos 1 y 2 del presente Reglamento.

7.12 Proyecto de los rotulados en idioma español del envase mediano e inmediato, los que deben adecuarse a lo dispuesto en el presente numeral, y consignar la información solicitada en la farmacopea de referencia cuando corresponda.

7.12.1 El rotulado de los envases medianos e inmediatos de los productos biológicos: vacunas, cuya condición de venta es con receta médica, debe contener la siguiente información:

- a) Nombre del producto, seguido de la cantidad de IFA(s) y forma farmacéutica. Se debe incluir la DCI o en su defecto, se debe consignar el nombre con el que figura en la farmacopea, formulario o suplemento de referencia, incluyendo la cantidad IFA (expresada en unidad de dosis o concentración) de cada uno, debajo del nombre.
- b) IFA(s), expresados cualitativamente y cuantitativamente. La cantidad del IFA en la forma farmacéutica puede ser definida por unidad de dosis o como concentración, según el cuadro del Anexo 3 del presente Reglamento.



- c) Forma farmacéutica y contenido neto, por volumen o por número de dosis del producto.
- d) Lista de excipientes de los cuales se conoce una acción o efecto reconocido, según listado actualizado por la ANM. Si el producto es inyectable, tópico o solución oftálmica, debe detallar todos los excipientes.
- e) Vía de administración.
- f) Advertencia que el producto debe ser almacenado fuera del alcance y vista de los niños o manténgase fuera del alcance de los niños.
- g) Advertencias especiales relacionadas al uso del producto, cuando corresponda.
- h) Fecha de expiración.
- i) Condiciones de almacenamiento.
- j) Condición de venta.
- k) Si para el uso del producto se requiere una preparación previa, debe incluirse en el rotulado la información necesaria para tal efecto.
- l) Nombre y país del laboratorio fabricante. Tratándose de productos nacionales, debe consignarse además la dirección y el RUC:
 - l.1) En el caso de productos fabricados en el extranjero y envasados y acondicionados en el Perú, se debe colocar "Fabricado por... (nombre y país del laboratorio fabricante)... y envasado, acondicionado por... (nombre del laboratorio nacional) para... (titular que registra el producto)".
 - l.2) Para productos terminados fabricados en el extranjero e importados al Perú, se debe colocar "Fabricado por... (nombre y país del laboratorio fabricante)... e importado por... (titular que registra el producto)".
 - l.3) Cuando se trate de productos terminados fabricados en el país o en el extranjero por encargo de un tercero, se debe colocar "Fabricado por... (nombre del laboratorio)... para... (nombre de la empresa que encarga su fabricación)".
- m) Nombre y dirección del titular de registro sanitario.
- n) Para productos importados se debe consignar el nombre, dirección, RUC del importador y el nombre del director técnico.
- o) La sigla RS N°... (colocar el número de registro sanitario) o la frase "Registro Sanitario N°.....".
- p) Lote N°..... (colocar el número de lote)...o la frase "Lote de fabricación N°....." Se aceptan siglas o abreviaturas que hagan referencia a este texto.

7.12.2 Los envases inmediatos de los productos biológicos: vacunas que, por su tamaño no pueden contener toda la información a que se refiere el numeral 7.12.1 precedente, deben consignar, cuando menos:



1. En los folios, blíster u otros :
 - a) Nombre del producto.
 - b) DCI, debajo del nombre de producto biológico: vacuna, si se trata de un monofármaco.
 - c) Número de registro sanitario utilizando las siglas "RS N°..." o la frase "Registro Sanitario N°...".
 - d) Cantidad de IFA (expresado en unidad de dosis o concentración), para el caso de monofármacos.
 - e) Razón social, nombre comercial o logotipo que identifica al laboratorio fabricante y/o al titular del registro sanitario.
 - f) Número de lote: " lote N°..." o la frase " lote de fabricación N° ..." o frase similar y fecha de vencimiento.

2. En frascos, tubos colapsibles, latas, ampollas, viales y otros:
 - a) Nombre del producto y su DCI, si es un monofármaco.
 - b) Número de registro sanitario utilizando las siglas "RS N°..." o la frase "Registro Sanitario N°...".
 - c) Cantidad de IFA (expresado en unidad de dosis o concentración), para el caso de monofármacos.
 - d) Vía de administración.
 - e) Razón social, nombre comercial o logotipo que identifica al laboratorio fabricante y/o al titular del registro sanitario.
 - f) Condiciones especiales de almacenamiento para aquellos productos que lo requieran.
 - g) Número de lote : " lote N°..." o la frase " lote de fabricación N° ..." o frase similar y fecha de expiración.

7.13 Estudios preclínicos.

7.14 Estudios clínicos: Presentar los estudios clínicos fase 1, 2 y 3.

7.15 Plan de gestión de riesgos.

7.16 Copia del Certificado de Negatividad de HIV, Hepatitis B y C y otros que determine la ANM por motivos epidemiológicos del país de origen del producto biológico, en el caso de derivados de plasma humano usados en el proceso de fabricación.

7.17 Copia del Certificado de Negatividad de Encefalopatía espongiiforme bovina y otros que considere la ANM por motivos epidemiológicos del país de origen del producto biológico, en el caso de productos biológicos derivados de ganado bovino, ovino y caprino.

Artículo 8.- Contenido de los documentos para solicitar la reinscripción en el registro sanitario de productos biológicos: vacunas



Para los fines de reinscripción en el registro sanitario de productos biológicos: vacunas, el solicitante debe presentar la siguiente documentación, teniendo en cuenta lo dispuesto en el artículo 4 del presente Reglamento:

8.1 Solicitud, con el carácter de declaración jurada, según formato establecido por la ANM, conteniendo, como mínimo, la siguiente información:

1. Información general:

- a) Objeto de la solicitud.
- b) Nombre del producto para el cual solicita el registro.
- c) Ingrediente Farmacéutico Activo - IFA, forma farmacéutica, cantidad de IFA (expresado en unidad de dosis o concentración) y vía de administración.
- d) Condición de venta.
- e) Origen del producto nacional o extranjero.
- f) Tipo de producto.
- g) Nombre o razón social, dirección y país del fabricante.
- h) Nombre comercial o razón social, dirección y Registro Único de Contribuyente (RUC) del solicitante.
- i) Nombre del director técnico.
- j) Listado de países en los que se encuentra registrado el producto.

2. Información técnica:

- a) Grupo terapéutico según el sistema de clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical).
- b) La fórmula cualitativa y cuantitativa expresada en unidades de peso o volumen del sistema métrico decimal o en unidades internacionales reconocidas, o en unidades de actividad biológica o de contenido proteico, según el tipo de producto que se trate, incluyendo todos los excipientes y disolventes, aunque estos últimos desaparezcan en el proceso de fabricación. Incluir la fórmula del diluyente utilizado para la reconstitución, cuando corresponda.

Se aceptan los excipientes de acuerdo al listado aprobado por la ANM. Los que no se encuentren en el listado aprobado deben sustentar científicamente su calidad y seguridad.

Las sustancias que se declaran como excipientes no deben tener actividad farmacológica y, si su presencia es necesaria en la formulación, se debe declarar cual es su función.

- c) Norma técnica de referencia vigente (farmacopea o propia del fabricante) de las especificaciones técnicas y técnicas analíticas, del IFA, producto terminado y excipientes.
- d) Tipo de envase, tanto mediato como inmediato.



- e) Material del envase inmediato.
- f) Material del envase mediato, expresando la naturaleza del envase.
- g) Formas de presentación del producto:

En caso de vacunas que estén acompañadas de solventes (diluyentes de reconstitución) o dispositivos médicos, considerar que:

- Para vacunas y solventes o dispositivos médicos importados que sean elaborados por el mismo fabricante y que estén avalados por el Certificado de Producto Farmacéutico o Certificado de Libre Comercialización, se debe declarar, para el caso del solvente o dispositivo médico, sus especificaciones técnicas.
- Solventes o dispositivos médicos elaborados por un fabricante diferente a las vacunas importadas, deben ser consignados en el Certificado de Producto Farmacéutico o Certificado de Libre Comercialización, o indicar en la solicitud, con carácter de declaración jurada, el número del registro sanitario otorgado en el Perú, nombre y país del fabricante y declararlo como parte de la presentación del producto. Para el caso del solvente o dispositivo médico se deben declarar sus especificaciones técnicas. En el caso que el Certificado de Producto Farmacéutico o el Certificado de Libre Comercialización no indique el nombre del fabricante del solvente o dispositivo médico, se debe declarar dicha información en la mencionada solicitud.
- Para vacunas de fabricación nacional que estén acompañadas de un solvente o dispositivo médico registrado en el Perú, debe indicarse en la solicitud, con carácter de declaración jurada, el número de registro sanitario del solvente o dispositivo médico otorgado en el Perú, y declararlo como parte de la presentación del producto.

En el caso que el interesado declare el número del registro sanitario del solvente o dispositivo médico del cual no es titular, debe declarar que cuenta con una autorización expresa del titular del registro sanitario o del certificado de registro sanitario.

- h) Sistema de codificación utilizado para identificar el número de lote, tratándose de producto importado.
 - i) Tiempo de vida útil.
 - j) Resumen que incluya información de todos los aspectos de calidad señalados en los numerales 8.2, 8.4 al 8.6, 8.9 y 8.10 del artículo 8 del presente Reglamento, enfatizando los parámetros críticos, con un análisis de temas que integren la información de los datos de calidad y la documentación presentada de datos preclínicos y clínicos requeridos.
3. Señalar que el siguiente requisito no ha sufrido modificación, y en caso de haber sufrido cambios, éste se encuentra autorizado: Proyecto de los rotulados en idioma español del envase mediato e inmediato.
 4. Número y fecha de la constancia de pago.

8.2 Documentación de control de calidad del Ingrediente Farmacéutico Activo - IFA, producto terminado y excipientes, la que debe contener la siguiente información:



8.2.1 Para IFA:

- a) Especificaciones técnicas utilizadas del (de los) IFA(s).
- b) Justificación de especificaciones técnicas.
- c) Técnicas analíticas.
- d) Validación de técnicas analíticas.
- e) Análisis de lote: Incluir los protocolos resumidos de producción y control de tres (3) lotes industriales consecutivos del IFA como mínimo y un análisis de los resultados que demuestre la consistencia de producción.

8.2.2 Para producto terminado:

- a) Especificaciones técnicas del producto terminado.
- b) Justificación de especificaciones técnicas.
- c) Técnicas analíticas.
- d) Validación de técnicas analíticas.
- e) Análisis de lote: Incluir los protocolos resumidos de producción y control de tres (3) lotes industriales consecutivos del producto terminado como mínimo y un análisis de los resultados que demuestre la consistencia de producción.
- f) Caracterización de impurezas del producto terminado.

8.2.3. Para excipientes:

- a) Especificaciones técnicas de los excipientes.
- b) Justificación de especificaciones técnicas, cuando las especificaciones técnicas no se encuentren en Farmacopeas de referencia.
- c) Técnicas analíticas, cuando se trate de técnicas analíticas propias.
- d) Validación de técnicas analíticas, cuando se trate de técnicas analíticas propias.
- e) Excipientes de origen animal o humano, cuando corresponda. Se debe suministrar información sobre la fuente, origen, descripción de las pruebas de calidad realizadas, especificaciones, determinación de agentes adventicios y seguridad viral.
- f) Nuevos excipientes, cuando corresponda. Cuando se emplee por primera vez un nuevo excipiente en una vacuna de uso humano o para una nueva vía de administración, debe suministrarse toda la información de fabricación, caracterización y control y los datos que soporten la seguridad establecidos en estudios pre clínicos y clínicos en relación al IFA empleado.

8.3 Copia del Certificado de Liberación de Lote emitido por la Autoridad Competente del país de origen para productos importados, según corresponda.



8.4 Documentación que contenga los estándares y materiales de referencia del IFA y producto terminado, debiendo incluir sus especificaciones.

8.5 Descripción del proceso de manufactura del IFA y producto terminado y su validación.

Debe contener la siguiente información:

8.5.1 Información general, materiales de partida y materias primas

- a) Denominación Común Internacional (DCI) o en su defecto, el nombre con el que figura en la farmacopea, formulario o suplemento de referencia.
- b) Fórmula estructural, molecular y masa molecular relativa, cuando corresponda.
- c) Descripción y caracterización del IFA, en el que deben incluirse las propiedades físico-químicas y actividad biológica.
- d) Descripción general del material de partida. Para cada material de partida de origen biológico, empleados en la obtención o extracción del IFA, se debe incluir un resumen sobre la seguridad viral del material:
 - d.1) Cepa: Información sobre origen, número de pases, identificación, certificados de análisis, procesos de atenuación, obtención o construcción según el tipo de vacuna, estabilidad genética de la cepa.
 - d.2) Banco de células/ lote 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.

Si el sistema de producción no está basado en líneas celulares o sistemas de expresión conocidas (bacterias, levaduras), debe presentar información de acuerdo a cada caso.

- e) Descripción general de las materias primas empleadas en el proceso de elaboración, de las cuales no deriva directamente el IFA, tales como: medios de cultivo, suero fetal bovino, entre otros. Además, debe incluirse información sobre el (los) fabricante(s), los certificados de calidad y los controles realizados. En el caso de materias primas de origen animal, describir origen, criterios de selección, transporte y conservación, e incluir el certificado de disminución de riesgo de transmisión de agentes relacionados con Encefalopatía Espongiforme Animal.

8.5.2 Manufactura del IFA

- a) Fabricante(s): Indicar nombre o razón social, dirección, país y responsabilidad(es) del (los) fabricante(s) en el proceso de manufactura del IFA.
- b) Descripción del proceso de fabricación que incluya todas las etapas de fabricación. Debe considerarse que 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), purificación, reacciones



de modificación (cuando aplique), llenado, almacenamiento y condiciones de traslado. Para los procesos en los que aplique debe incluirse la definición de número de pases.

- c) Diagrama de flujo del proceso de manufactura, en el que se describan todas las etapas de fabricación, incluyendo los procesos intermedios.
- d) Descripción del sistema de identificación de lotes. Descripción del lote en cada etapa del proceso e incluso cuando se realicen mezclas, incluyendo información de la escala de fabricación y tamaño de los lotes.
- e) Descripción del proceso de inactivación o detoxificación, en el que se señalen los métodos y agentes utilizados, parámetros controlados y etapa de producción en que se realizan dichos procesos para las vacunas que apliquen.
- f) Descripción del proceso de purificación, en el que se señale el método utilizado, reactivos y materiales empleados, parámetros operacionales controlados y las especificaciones establecidas; así como las condiciones de uso y re-uso de membranas y columnas cromatográficas, y los estudios de validación respectivos.
- g) Descripción del proceso de conjugación en el que se señale cuando aplique y/o cuando se haya realizado alguna modificación del IFA. Además, incluir la información concerniente al origen y control de calidad del material de partida empleado para la obtención de la sustancia empleada como proteína transportadora.
- h) Estabilización del IFA: Descripción de las etapas realizadas para lograr estabilizar el principio activo, como, por ejemplo, añadido de estabilizantes u otros procedimientos, cuando aplique.
- i) Reproceso: Descripción de los procedimientos establecidos para el reprocesamiento del IFA o cualquier producto intermedio, criterios y justificación empleados.
- j) Procedimiento de llenado del IFA, controles del proceso. Descripción del procedimiento para el envasado del IFA, controles realizados al proceso, criterios de aceptación, tipo de sistema envase cierre empleado para el almacenamiento del IFA, condiciones de almacenamiento y traslado, cuando proceda.
- k) Control de materiales.
- l) Control de etapas críticas e intermedios: Identificación y justificación de las etapas críticas. Desde la inoculación hasta la producción del IFA, definiendo los parámetros operacionales para el control durante las etapas críticas, incluyendo las especificaciones de calidad.
- m) Validación del proceso de manufactura: Descripción de cambios. Información sobre los procedimientos de validación y/o evaluación de los procedimientos de manufactura, incluyendo el reprocesamiento, establecimiento de etapas críticas y criterios para establecer los límites de control de las etapas críticas.



8.5.3 Manufactura del producto terminado:

- a) Fabricante(s): Nombre, dirección y responsabilidades de cada fabricante involucrado, incluyendo laboratorios contratados, tanto para el proceso de manufactura como de control.
- b) Fórmula cualitativa y cuantitativa del lote.
- c) Descripción del proceso de manufactura: Incluir un flujograma del proceso que señale todas las etapas del proceso e indique los puntos en los que ocurre el ingreso de material al proceso, e identificar las etapas críticas y los puntos de control del proceso, productos intermedios y producto final. Además, debe incluirse una descripción del proceso de manufactura, los procesos de control y puntos críticos identificados.
- d) Control de etapas críticas e intermedios: Incluir las pruebas y criterios de aceptación desarrollados para establecer la identificación de las etapas críticas del proceso de manufactura y cómo fueron controlados.
- e) Validación y/o evaluación de procesos: Incluir documentación y resultados de los estudios de validación y/o evaluación del proceso de manufactura señalando las etapas críticas o ensayos críticos empleados en el proceso de manufactura. Es necesario, además, proveer información concerniente a la seguridad viral del producto, cuando proceda.
- f) Descripción del sistema de identificación de lotes. Descripción del lote en las etapas de llenado, liofilización (si aplica) y empaque.

8.6 Estudios de estabilidad del IFA y producto terminado, según lo establecido en la normatividad correspondiente.

8.7 Copia del Certificado de producto farmacéutico o certificado de libre comercialización emitido por la Autoridad competente del país de origen o del exportador, considerando de modo preferente el modelo de la OMS, para productos importados.

8.8 Copia simple del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) del fabricante nacional o extranjero emitido por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM). Se aceptan los Certificados de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de los países de alta vigilancia sanitaria y los países con los cuales exista reconocimiento mutuo. Para el caso del fabricante nacional o extranjero que cuenta con BPM vigente emitido por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM), basta con consignar el número de dicho certificado de BPM del fabricante en la solicitud con carácter de declaración jurada.



8.9 Sistema envase-cierre, que debe contener la siguiente información:

8.9.1 Para el IFA: Descripción completa del envase y sistema de cierre del contenedor en el que es envasado el IFA 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. Cuando proceda, incluir el análisis del tipo de materiales seleccionados con respecto a la protección del IFA contra la humedad y la luz.

8.9.2 Para el producto terminado: Descripción de los componentes del sistema envase-cierre que en conjunto contienen y protegen a la forma farmacéutica; asimismo, presentar las especificaciones técnicas del envase mediato e inmediato, según lo establecido en la normatividad correspondiente.

8.10 Caracterización del IFA y desarrollo farmacéutico del producto terminado, el que debe considerar la siguiente información:

8.10.1 Caracterización del IFA:

Presentar datos que permitan determinar la estructura y características fisico-químicas, inmunológicas y biológicas del IFA.

8.10.2 Desarrollo farmacéutico del producto terminado:

- a) Descripción y composición del producto terminado. Debe incluirse la descripción del producto terminado, su composición detallando cada uno de los componentes, IFA(s) y adyuvantes, preservantes, estabilizantes y excipientes, declarando la función de cada uno de ellos. En caso de productos liofilizados, debe incluirse, además, la descripción del diluyente y del sistema envase-cierre empleado para el diluyente.
- b) Información sobre los estudios realizados para establecer la forma farmacéutica, formulación, proceso de fabricación y sistema envase-cierre de la vacuna a registrar. Se debe considerar que los estudios descritos en este literal son distintos de las pruebas de control de calidad de rutina que se realizan según las especificaciones del producto biológico.

Deben incluirse además los siguientes aspectos:

- b.1) IFA(s): Compatibilidad con el resto de los componentes del producto terminado, entre ellos adyuvante u otros excipientes, según corresponda.
- b.2) Producto terminado: Desarrollo de la formulación, considerando la vía de administración propuesta. Propiedades fisico-químicas y biológicas del producto, indicando los parámetros relevantes del desarrollo del producto terminado.
- b.3) Desarrollo del proceso de manufactura: Descripción de la selección y optimización del proceso de manufactura, particularmente de los aspectos críticos.
- b.4) Justificación de la fórmula cualitativa y cuantitativa final.

8.11 Proyecto de ficha técnica e inserto, según el contenido descrito en los Anexos 1 y 2 del presente Reglamento.

8.12 Estudios preclínicos o declaración jurada que exprese que el requisito fue presentado en la inscripción o última reinscripción autorizada y que no se han realizado modificaciones que ameriten nuevos estudios sobre la seguridad o eficacia del producto biológico (vacuna); y, en caso de haber sufrido cambios, estos se encuentren autorizados por la ANM.

8.13 Estudios clínicos: Presentar los estudios clínicos fase 1, 2 y 3 o declaración jurada que exprese que el requisito fue presentado en la inscripción o última reinscripción autorizada y que no se han realizado modificaciones que ameriten nuevos estudios sobre la seguridad o eficacia del producto biológico (vacuna), y en caso de haber sufrido cambios, estos se encuentren autorizados por la ANM.



- 8.14 Plan de gestión de riesgos.
- 8.15 Copia del Certificado de Negatividad de HIV, Hepatitis B y C y otros que determine la ANM por motivos epidemiológicos del país de origen del producto biológico, en el caso de derivados de plasma humano usados en el proceso de fabricación.
- 8.16 Copia del Certificado de Negatividad de Encefalopatía espongiiforme bovina y otros que considere la ANM por motivos epidemiológicos del país de origen del producto biológico, en el caso de productos biológicos derivados de ganado bovino, ovino y caprino.

DISPOSICIONES COMPLEMENTARIAS TRANSITORIAS

PRIMERA.- Actualización de la documentación en el registro sanitario

Los productos biológicos: vacunas que a la fecha de entrada en vigencia del presente Reglamento cuenten con registro sanitario vigente, y que no optaron por la vía de la similaridad en el marco de lo dispuesto en la Primera Disposición Complementaria Transitoria del Reglamento que regula la Presentación y Contenido de los Documentos requeridos en la Inscripción y Reinscripción de Productos Biológicos que opten por la vía de la similaridad, aprobado por Decreto Supremo N° 013-2016-SA, deben presentar, dentro de seis (6) meses contados a partir de la entrada en vigencia del presente Reglamento, el Plan de Gestión de Riesgo (PGR). El plazo de evaluación del PGR, por parte de la ANM, es de hasta ciento veinte (120) días calendario de presentado el PGR.

Si el titular del registro sanitario no presentara el PGR en el plazo señalado, se procede a la suspensión del registro sanitario y del certificado de registro sanitario, como medida de seguridad sanitaria.

La ANM evalúa el referido PGR, considerando el avance de la ciencia y un enfoque de riesgo. Si de la evaluación la ANM determina que en la información presentada existen observaciones técnicas, notifica al titular del registro sanitario a efectos que subsane las observaciones técnicas en un plazo de treinta (30) días hábiles. En caso de no subsanar la información en el plazo señalado o si la documentación que presenta contiene aún deficiencias técnicas que no ha podido subsanar, se procede a la suspensión del registro sanitario y del certificado de registro sanitario, como medida de seguridad sanitaria.

Se exceptúa de la presentación del PGR, a los titulares del registro sanitario de productos biológicos: vacunas que, a la entrada en vigencia del presente Reglamento, se encuentren en proceso de reinscripción al amparo de lo dispuesto en el artículo 104 del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, aprobado por Decreto Supremo N° 016-2011-SA y modificatorias. Esta excepción además aplica a los titulares que cuentan con registro sanitario vigente al amparo de lo dispuesto en el referido Reglamento.

La codificación de registro sanitario del producto biológico: vacuna es la siguiente:

- BE0000: Producto biológico extranjero.
- BN0000: Producto biológico nacional.

SEGUNDA.- De la aplicación de las recomendaciones internacionales en la presentación de los estudios de estabilidad

Hasta la entrada en vigencia de la normatividad correspondiente mencionada en el numeral 7.6 del artículo 7 y en el numeral 8.6 del artículo 8 del presente Reglamento, los administrados y los



titulares deben presentar los estudios de estabilidad del IFA y producto terminado, teniendo como referencia las recomendaciones mencionadas en el artículo 4 del presente Reglamento.

TERCERA.- De la aplicación de las recomendaciones internacionales en la presentación de la descripción de los componentes del sistema envase-cierre

Hasta la entrada en vigencia de la normatividad correspondiente mencionada en el numeral 7.9 del artículo 7 y el numeral 8.9 del artículo 8 del presente Reglamento, los administrados y los titulares deben presentar la descripción de los componentes del sistema envase-cierre, teniendo como referencia las recomendaciones mencionadas en el artículo 4 del presente Reglamento.



ANEXO 1

CONTENIDO DE LA FICHA TÉCNICA

- a) Nombre del producto biológico: vacuna, seguido de la cantidad de IFA(s) y forma farmacéutica. Si el producto biológico: vacuna contiene hasta 3 IFA(s) se debe incluir la DCI (incluyendo la cantidad de IFA) de cada uno, debajo del nombre.
- b) El producto debe registrar la composición cualitativa –cuantitativa de IFA(s) y composición cualitativa de los excipientes.

c) Información clínica:

- c.1) Indicaciones terapéuticas.
- c.2) Dosis y vía de administración en adultos y, cuando corresponda en niños y ancianos.
- c.3) Contraindicaciones:

Situaciones donde el producto biológico: vacuna no debe ser administrado por razones de seguridad; éstas incluyen diagnósticos clínicos particulares, enfermedades concomitantes, factores demográficos y factores predisponentes. También se deben describir otros medicamentos o productos biológicos que no deben usarse concomitantemente o consecutivamente. Si el embarazo y lactancia está contraindicado se debe señalar en esta sección. Se incluye hipersensibilidad al IFA o a cualquiera de los excipientes o residuos del proceso de fabricación.

- c.4) Advertencias y precauciones.

El orden de las advertencias y precauciones debe ser escrito en orden de importancia, debiendo considerar:

- a) Las condiciones en las cuales el uso del producto biológico: vacuna podría ser aceptable siempre que se cumplan condiciones especiales para su uso (por ejemplo, si hay que monitorizar función hepática antes de empezar un tratamiento).
- b) Grupos de pacientes especiales que tienen incremento del riesgo: niños, ancianos, pacientes con insuficiencia renal, entre otros.
- c) Reacciones adversas serias (graves) que puedan requerir una acción inmediata de parte del profesional de salud.
- d) Riesgos particulares asociados con el inicio de la terapia o suspensión del producto biológico: vacuna.
- e) Cualquier medida para identificar pacientes en riesgo de empeoramiento.
- f) Señalar si es necesaria alguna medida de monitoreo de laboratorio o clínico específico.
- g) Cualquier advertencia necesaria con respecto a agentes transmisibles (por ejemplo, derivados de plasma).
- h) Cualquier riesgo asociado con una vía de administración incorrecta.
- i) Sujetos con genotipo o fenotipo específico que podrían no responder al tratamiento o estar en riesgo de una reacción adversa.



- j) Interferencias específicas con pruebas de laboratorio (por ejemplo, test de Coombs o betalactamasas).
- c.5) Interacciones con otros medicamentos o productos biológicos y otras formas de interacción:

Debe proveer información acerca de las interacciones que pueden ser clínicamente relevantes, con énfasis en aquellas que resulten en recomendaciones acerca del uso del mismo. Se deben primero indicar las interacciones que afecten el uso del producto biológico: vacuna del cual se solicita el registro, seguido de aquellas interacciones que resulten en cambios clínicamente relevantes para el uso de otros medicamentos o productos biológicos.

Para cada interacción clínicamente significativa se debe indicar:

1. Recomendaciones, que incluyan contraindicaciones del uso concomitante de otros medicamentos o productos biológicos y precauciones que requieran ajuste de dosis.
2. Manifestaciones clínicas y efectos sobre el plasma y área Bajo la Curva (AUC).
3. Mecanismo de acción (si es conocido).

En caso no se hayan realizado estudios de interacción, esta situación se debe indicar claramente en la ficha técnica.

Se deben describir otras formas de interacción con alimentos, medicamentos herbarios, entre otros.

- c.6) Administración durante el embarazo y lactancia.
- c.7) Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria.
- c.8) Reacciones adversas:

Esta sección debe incluir todas las reacciones adversas de ensayos clínicos, estudios de seguridad post comercialización y reportes espontáneos para los cuales ha habido al menos una posibilidad razonable de relación causal.

Para proveer una información clara y fácilmente accesible esta sección debe estructurarse de la siguiente manera:

- a) Resumen del perfil de seguridad: Se provee información acerca de las reacciones adversas más serias y/o más frecuentes (incluyendo su frecuencia cuando se conoce); si se conoce indicar el tiempo en que la reacción adversa aparece durante el tratamiento.
- b) Resumen tabulado de reacciones adversas: Una tabla debe listar todas las reacciones adversas (de acuerdo a la clasificación del diccionario de la OMS o del MedDRA) con su respectiva frecuencia según sea "muy frecuente" ($\geq 1/10$), "frecuente" ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), "infrecuente" ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), "muy raro" ($< 1/10,000$). En caso la frecuencia no pueda ser estimada con los datos disponibles, una categoría adicional "frecuencia no conocida" puede utilizarse. Se debe indicar la fuente de donde proceden los datos, sean ensayos clínicos, estudios de seguridad post comercialización o reportes espontáneos.



- c) Descripción de reacciones adversas seleccionadas: Esta sección debe incluir información de algunas reacciones adversas, que pueda ser de utilidad para prevenir, valorar o manejar la ocurrencia de una reacción adversa en la práctica clínica. Cualquier reacción adversa de excipientes o residuos del proceso de fabricación deben ser incluidas. Esta sección debe informar sobre reacciones adversas de muy baja frecuencia o con inicio retardado de síntomas, las que no han sido observadas con el producto biológico: vacuna pero pueden estar relacionadas a la misma clase farmacológica.
- d) Describir separadamente por medio de resúmenes y tablas las reacciones adversas de los grupos de población pediátrica, ancianos u otros grupos de pacientes de riesgo.
- e) Se debe indicar la más alta frecuencia de reacciones adversas reportada en las fuentes.

c.9) Sobredosis y tratamiento:

Describir los signos y síntomas ante la administración de diferentes dosis. Se debe describir el manejo de la sobredosis, principalmente en relación a monitoreo de algunos parámetros o uso de antidotos o métodos para incrementar la eliminación del producto biológico: vacuna.

d) Propiedades farmacológicas:

d.1) Propiedades farmacodinámicas:

Clase farmacológica, mecanismo de acción, efectos farmacodinámicos, eficacia y seguridad clínica.

d.2) Propiedades farmacocinéticas:

Incluir si el producto biológico: vacuna es pro-fármaco o si hay metabolitos activos, solubilidad, población de estudio, entre otros. Características del IFA como absorción, distribución, biotransformación, eliminación o linealidad u otra información importante de ser el caso. Características en grupos especiales de pacientes o personas.

d.3) Datos preclínicos de seguridad:

Se deben describir los hallazgos evidenciados en los estudios preclínicos relevantes para el prescriptor, teniendo en cuenta el perfil de seguridad del producto biológico: vacuna. Se debe describir información preclínica que muestre que no hay peligro potencial para su uso en humanos (por ejemplo, estudios de dosis repetida, genotoxicidad, carcinogenicidad, toxicidad reproductiva, entre otros).

e) Datos farmacéuticos:

e.1) Lista de excipientes:

Se debe incluir una lista de todos los excipientes, expresados de manera cualitativa. Los residuos de antibióticos u otros agentes antimicrobianos usados en la producción, que son alérgenos conocidos con un potencial para inducir reacciones adversas deben ser agregados en "Contraindicaciones" o "Advertencias y precauciones".

e.2) Incompatibilidades:



Se debe colocar información de incompatibilidades físico químicas del producto biológico: vacuna con otros medicamentos o productos biológicos con los cuales frecuentemente se mezclan o son coadministrados. Esto es particularmente importante en aquellos que son reconstituidos y/o diluidos antes de la administración parenteral.

e.3) Tiempo de vida útil.

e.4) Precauciones especiales de conservación.

e.5) Naturaleza y contenido del envase.

e.6) Precauciones especiales para eliminar el producto biológico: vacuna no utilizado o los restos derivados del mismo.

Fecha de revisión de texto de la ficha técnica.



ANEXO 2

CONTENIDO DEL INSERTO

Información contenida en el inserto para el paciente

El inserto de los productos biológicos: vacunas debe estar redactado y expresado en términos claros y comprensibles para permitir que los pacientes actúen de forma adecuada, cuando sea necesario con ayuda de los profesionales de la salud.

Es obligatoria la inclusión del inserto en todos los productos biológicos: vacunas, cuya condición de venta es con receta médica.

El inserto se elabora de conformidad con la información consignada en la ficha técnica para el profesional de la salud, y debe incluir los siguientes datos:

1. Identificación del producto biológico: vacunas:
 - a) Nombre del producto biológico: vacunas, seguido de la cantidad de IFA(s) y forma farmacéutica. Se debe incluir la DCI o en su defecto, se debe consignar el nombre con el que figura en la farmacopea, formulario o suplemento de referencia, incluyendo la cantidad de IFA (expresado en unidad de dosis o concentración) de cada uno, debajo del nombre.
 - b) Acción farmacológica, en términos fácilmente comprensibles para el paciente.
2. Indicaciones terapéuticas.
3. Información necesaria previa a la toma o administración del producto biológico: vacunas:
 - a) Contraindicaciones.
 - b) Precauciones de empleo adecuadas.
 - c) Interacciones medicamentosas y otras interacciones (como alcohol, tabaco, alimentos) que puedan afectar a la acción del producto biológico: vacunas.
 - d) Advertencias especiales:
 - d.1) Que deben tener en cuenta la situación particular de ciertas categorías de pacientes (niños, mujeres embarazadas o durante el período de lactancia, ancianos, deportistas o personas con ciertas patologías específicas).
 - d.2) Mencionar los posibles efectos del tratamiento sobre la capacidad para conducir un vehículo o manipular determinadas máquinas.
 - d.3) Incluir las advertencias relativas a los excipientes cuyo conocimiento sea importante para una utilización segura y eficaz del producto biológico: vacunas.
4. Instrucciones necesarias y habituales para una buena utilización, en particular:
 - a) Dosis.
 - b) Forma farmacéutica y vía de administración, y si fuera necesario las instrucciones para la preparación extemporánea del producto biológico: vacuna con el objeto de una correcta administración.



- c) Frecuencia de administración, precisando, si fuera necesario, el momento en que debe administrarse el producto biológico: vacuna.
 - d) Duración del tratamiento, cuando tenga que ser limitada.
 - e) Medidas que deban tomarse en caso de sobredosis.
 - f) Medidas que deben tomarse en caso de que se haya omitido la administración de una o varias dosis.
 - g) Indicación del riesgo de síndrome de abstinencia, si procede.
 - h) Recomendación específica de consultar al médico o farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.
 - i) Cuando la naturaleza del producto biológico: vacuna lo requiera, las precauciones que debe tomar el usuario durante su preparación y administración.
5. Descripción de las reacciones adversas que pueden observarse durante el uso del producto biológico: vacuna y medidas que deben adoptarse. Se indica expresamente al usuario que debe comunicar a su médico o a su farmacéutico cualquier reacción adversa que no estuviese descrita en el inserto.
6. Información relacionada a la fecha de expiración que figure en el envase, con:
- a) Una advertencia para no sobrepasar esta fecha y, en su caso, otra advertencia para indicar el período de validez máximo de aquellos preparados con una estabilidad reducida después de su dilución, de su reconstitución o después de abrir el envase.
 - b) Las precauciones especiales de conservación, si hubiera, y, en su caso, las condiciones de conservación para los preparados después de su dilución, su reconstitución, o después de abrir el envase.
 - c) Advertencias a ciertos signos visibles de deterioro, de ser el caso.
 - d) Precauciones que deben adoptarse para el desecho del producto biológico: vacuna no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, según corresponda.
7. IFA en forma cualitativa y cuantitativa y excipientes en forma cualitativa, para cada presentación del producto biológico: vacuna, utilizando la DCI o, en su defecto, si un IFA no tiene asignada la DCI, se debe consignar el nombre con el que figura en la farmacopea, formulario o suplemento de referencia, debiendo sustituirlo por la correspondiente DCI en cuanto ésta le sea otorgada.
8. Nombre del fabricante y/o logo del titular del registro sanitario.



ANEXO 3

CUADRO QUE EXPRESA LA UNIDAD DE DOSIS O CONCENTRACIÓN DEL INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO

	Forma farmacéutica	Observaciones
Cada unidad de dosis contiene:	Tabletas, cápsulas, grageas, supositorios, óvulos, jabones y otros.	Por ejemplo: Cada tableta contiene:
	Parenterales en monodosis: ampolla.	Por ejemplo: Cada ampolla contiene:
Cada cucharadita (5 mL) contiene:	Líquidos orales (incluyendo los polvos para suspensión oral).	El modo de declarar la composición depende de la dosis.
Cada cucharada (15 mL) contiene:		
Cada 100 mL contiene:	Líquidos para uso tópico.	En los cuales la unidad de dosis no es aplicable.
	Parenterales intravenosos de gran volumen (> de 100 mL).	
Cada <u>mL</u> contiene:	Soluciones o suspensiones nasales, óticas u oftálmicas.	
	Aerosoles sin válvula dosificadora.	
	Líquidos para nebulización.	
	Parenterales multidosis, anestésicos y parenterales de menor volumen (< o = de 50 mL).	
Cada mL (20 gotas) contiene: La posibilidad de que cada ml contenga mayor a 20 gotas debe ser sustentada.	Gotas orales.	
Cada 100 g contiene:	Semisólidos tópicos (cremas, ungüentos, pastas, jaleas).	
	Sólidos tópicos (polvos).	
Cada sobre contiene:	Polvos y granulados para solución oral.	
Cada gramo contiene:	Polvos para suspensiones de contrastes.	
Cada inhalación o dosis liberada contiene:	Aerosoles con válvula dosificadora.	
Cada parche de acción sistémica libera x mg y en horas: Cada parche de acción local libera x mg:	Parches.	
Cada aplicación libera:	Polvos para inhalación.	

