

## **Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica**

### **ESPECIALIDADES MEDICINALES**

#### **Disposición 705/2005**

Requisitos para la inscripción de vacunas. Presentación de la documentación técnica. Establecimientos elaboradores. Información Preclínica-Clínica. Formularios.

#### **Bs. As., 7/2/2005**

VISTO el Expediente N° 1-0047-1110-3469-04-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

#### **CONSIDERANDO:**

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de medicamentos se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos 9763/94, 150/92 y sus modificatorios N° 1890/92 y 177/93 y normas complementarias.

Que en el marco descripto las especialidades medicinales requieren para su inclusión en el Registro de Especialidades Medicinales de un proceso de evaluación de la documentación que dé cuenta de la seguridad y eficacia del producto de que se trate.

Que las vacunas que previenen enfermedades pueden tener una complejidad y características propias para cada tipo de producto, y son de aplicación en población sana.

Que la Organización Mundial de la Salud (OMS) define a las vacunas preventivas como las preparaciones que contienen sustancias antigénicas capaces de inducir en el hombre una inmunidad activa y específica contra un agente infeccioso, sus toxinas o antígenos elaborados por él y ha formulado recomendaciones a todas las agencias regulatorias con el fin de garantizar la utilización de vacunas de calidad ("Reglamentación de Vacunas: desarrollo en los organismos actuales de reglamentación farmacéutica" (WHO/V&B/99.10).

Que en particular, respecto a esta Administración Nacional, los expertos de la OMS y de la Oficina Sanitaria Panamericana, luego del proceso de evaluación llevado a cabo en nuestro país en marzo de 2000 y en agosto de 2003, efectuaron diversas recomendaciones de las que surge la necesidad de optimizar los requerimientos para el registro de las vacunas en la Argentina.

Que en este contexto resulta conveniente especificar los requisitos científicos y técnicos requeridos para acreditar en forma fehaciente la calidad, eficacia y seguridad de las vacunas. Que a esos efectos se han tomado como referencia los requisitos mínimos recomendados por la Oficina Sanitaria Panamericana para el registro de vacunas en la región de Las Américas. Que desde el punto de vista operativo es conveniente adoptar la modalidad de gestión descripta de la Disposición ANMAT 5755/97, a cuyos fines se ha elaborado un formulario específico para la tramitación de las solicitudes de inscripción de vacunas.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos, la Dirección de Evaluación de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia. Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 197/02.

Por ello,

**EL INTERVENTOR**

**DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA DISPONE:**

Artículo 1º — La presente disposición se aplicará a las tramitaciones de solicitudes de inscripción de vacunas, entendiéndose por tales a las preparaciones que contienen sustancias antigénicas capaces de inducir en el hombre una inmunidad activa y específica contra un agente infeccioso, sus toxinas o los antígenos elaborados por éste.

Art. 2º — Apruébanse los requisitos y la documentación para la tramitación de las solicitudes de inscripción de vacunas, los que como Anexo I y Anexo II (Formulario 1.2.VAC) forman parte integrante de la presente disposición.

Art. 3º — Esta Administración Nacional se expedirá respecto a los trámites de inscripción de vacunas dentro de un plazo de CIENTO VEINTE (120) DIAS HABLES ADMINISTRATIVOS.

Art. 4º — Establécese que las solicitudes de inscripción de vacunas devengarán un arancel de CUATRO MIL PESOS (\$ 4000).

Art. 5º — La presente disposición entrará en vigencia el día siguiente al de su publicación en el Boletín Oficial.

Art. 6º — Regístrese; comuníquese a quienes corresponda. Notifíquese a CAEME; CILFA, COOPERALA. Publíquese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial. Cumplido, archívese PERMANENTE. — Manuel R. Limeres

## **ANEXO I**

### **REQUISITOS PARA LA INSCRIPCION DE VACUNAS.**

#### **DOCUMENTACION TECNICA**

##### **1. INFORMACION SOBRE EL PRODUCTO**

El fabricante debe presentar información suficiente que demuestre la inocuidad, calidad y eficacia del producto. La documentación presentada debe incluir los siguientes elementos:

##### **1. 1. - Proceso de Producción:**

Se deberá describir el proceso de fabricación de la vacuna desde la materia prima de origen biológico (banco de células, cepas semilla, etc.). El proceso de producción tanto de los antígenos que componen la vacuna como del producto final, debe ajustarse a las normativas establecidas por los Comités de Expertos en Productos Biológicos de la Organización Mundial de la Salud, recogidas en la Serie de Informes Técnicos y, en los casos que corresponda, a las normas de otras autoridades y organismos reguladores tales como Food and Drug Administration (FDA/USA), Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA). Además, se deberá precisar el nombre del laboratorio productor de cada antígeno y del producto final indicando la responsabilidad del mismo. En el caso de ser laboratorios diferentes, se incluirá la información relacionada a las medidas tomadas para el traslado del material de un sitio al otro. Durante la producción se deberá cumplir con las Buenas Prácticas de Producción de Productos Farmacéuticos establecidas por la ANMAT complementadas por las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Biológicos recomendadas por la OMS (SIT 822 y/o sus actualizaciones).

Se deberá incluir la siguiente información:

Fórmula Maestra para cada tamaño de lote

Descripción detallada de los materiales de partida tales como cepas, línea(s) celular(es), huevos embrionados, animales, microorganismos, etc. incluyendo sus especificaciones de calidad, las

técnicas de análisis utilizadas para su control y detección de agentes adventicios. En el caso de vacunas obtenidas por la tecnología del ADN recombinante, se aportará la información correspondiente a la célula huésped transformada y los sistemas de expresión.

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

En los casos en que corresponda deberá incluirse información sobre los pasos de fermentación, cosecha, inactivación, conjugación y purificación incluyendo los criterios de aceptación y rechazo. Identificación de los pasos críticos de la fabricación.

Criterios de aceptación o rechazo de los reprocesos para cada etapa.

Controles en proceso: especificaciones de calidad que incluyan la caracterización y pureza del producto obtenido en cada etapa y las técnicas analíticas utilizadas.

Descripción de los procedimientos de llenado y cierre para el producto final.

Procedimientos de acondicionamiento.

Descripción de los procedimientos de cadena de frío utilizados.

#### 1.2. - Control de calidad

Control de calidad de Materias Primas: especificaciones de calidad de todos los materiales y solventes utilizados para la producción de la vacuna.

Control de Calidad de productos intermediarios: procedimientos analíticos con sus correspondientes validaciones.

Control del producto final: procedimientos analíticos para el control de calidad del producto final con sus correspondientes validaciones.

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 proceda, los estudios comparativos con el material de referencia definido por la Autoridad regulatoria.

#### 1.3. - Estudios de estabilidad:

Se adjuntará el informe de los estudios de estabilidad de graneles y producto final, de por lo menos tres lotes, procedentes de materiales de partida diferentes, de acuerdo con las condiciones de almacenamiento y envase propuesto, especificando los métodos analíticos empleados. Estos estudios deberán avalar un período de validez como mínimo de 12 meses y las condiciones de almacenamiento propuestas para la materia prima activa, los productos intermedios que requieran almacenamiento y el producto final. Los informes deben contener el nombre de la vacuna, número de lotes estudiados, forma farmacéutica, potencia por dosis o unidad, condiciones de almacenamiento del estudio, características y tipo de envase primario utilizado, métodos de análisis utilizados, especificaciones y resultados. Los informes deben incluir los datos relacionados a la identificación de los lotes estudiados, la fecha de fabricación de cada uno, la fecha en que se realizó cada análisis y sus resultados. El informe final debe presentar las conclusiones del solicitante en cuanto al período de validez del producto en las condiciones de almacenamiento y envase propuesto.

Cuando se trate de productos liofilizados se deberá presentar los informes correspondientes a los estudios de estabilidad del reconstituido y, para envases multidosis, estudios donde se evalúe la esterilidad del producto en condiciones de uso.

1.4. - Consistencia de la producción

Debe evaluarse la consistencia de producción tanto para los antígenos como para el producto final a través de la presentación de los protocolos analíticos de tres a cinco lotes consecutivos, utilizando distintos materiales de partida y un tamaño de lote que se corresponda con los de la rutina de producción.

1.5. - Validaciones

Debe incluirse el Plan de Validación para los procesos, reprocesos y métodos analíticos no codificados en Farmacopea. Durante la verificación de Buenas Prácticas de Fabricación y Control de Calidad del primer lote de fabricación de la vacuna se deberá presentar la documentación completa de Validación.

1.6. - Certificados analíticos

Debe incluirse un modelo del certificado analítico para los principios activos, sustancias auxiliares, productos en proceso cuando corresponda, producto terminado y materiales de referencia. Todos los certificados del producto deben incluir nombre de la sustancia o producto, etapa de elaboración, identificación de lote, fecha y lugar de fabricación, tamaño del lote, especificaciones de calidad (físicos, químicos, biológicos y microbiológicos) con sus límites y resultados, vencimiento cuando corresponda, fecha y lugar de realización del ensayo, nombre y firma del analista y supervisión y conclusión final.

1.7. - Procedimientos operativos estándar

Debe presentarse el listado de procedimientos operativos estándar necesarios para los procesos de producción y de control.

1.8. - Rótulos y prospectos

Deben incluirse en la presentación los proyectos de rótulos, etiquetas y prospectos que serán incluidos en el envase final.

2. INFORMACION SOBRE EL ESTABLECIMIENTO ELABORADOR El fabricante debe proporcionar información suficiente para demostrar que aplica los principios de Buenas Prácticas de Fabricación, inclusive la existencia de un sistema adecuado de calidad. Pueden utilizarse planos, diagramas, gráficos de los procedimientos ordinarios de operación y textos en que se transmita la información necesaria en relación con los siguientes aspectos:

Personal: Organización y jerarquía, planes de capacitación y sistema de mantenimiento de archivos.

Localización y construcción de el/los edificio/s utilizado/s para fabricación y control.

Circulación de personal, materias primas, producto semielaborado y terminado en las instalaciones.  
Instalaciones para animales.

Sistemas de agua, aire y vapor y suministro de energía eléctrica.

Sistemas de drenaje y evacuación de efluentes.

Procedimientos y programas de limpieza y medidas de control.

Procedimientos de garantía y control de calidad.

Procedimientos de validación.

Sistemas de documentación y de mantenimiento de registros.

Procedimientos de retiro de productos del mercado y posterior recuperación.

### 3. - INFORMACION PRECLINICA - CLINICA

A los fines de la organización y requerimientos de la información preclínica y clínica se ha considerado, que todas las vacunas que son sometidas a registro constituyen para la autoridad Sanitaria una nueva vacuna de la cual se debe disponer de los datos apropiados de seguridad y eficacia. En función del conocimiento previo de las vacunas se establecen diferencias de requerimientos entre vacunas noveles o innovativas de las vacunas tradicionales según definición en el glosario que forma parte de la presente.

Los criterios conceptuales de los estudios Preclínicos y Clínicos son los lineamientos de los documentos aprobado por el Comité de Expertos de Sustancias Biológicas la OMS: Guía para evaluación no clínica de vacunas 2003 y Evaluación Clínica de Vacunas desde la perspectiva regulatoria 2001.

Se deberá incluir la siguiente información:

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 uno de los ingredientes activos, aditivos y excipientes en la fórmula.

Informe del Experto: informe elaborado por uno o más expertos en el que describan los aspectos químico-farmacéuticos, preclínicos y clínicos del producto.

Los fundamentos que justifiquen: Condiciones de administración: indicaciones, posología, vías de administración y modo de uso que se incluirán en los prospectos.

Las informaciones de seguridad que justifiquen Restricciones de uso: advertencias, precauciones, contraindicaciones, reacciones adversas e interacciones que se incluirán en los prospectos.

#### 3.1 Información preclínica.

##### 3.1.a. Vacunas noveles

Para el caso de vacunas noveles deberá presentarse estudios preclínicos que incluyan 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 debe contener información sobre: tipo de ensayo, duración, especie, vía de administración, rangos de dosis y resultados más significativos. Se presentarán resultados de los estudios realizados sobre las especies 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 deben ajustarse a las normativas aceptadas o dictadas por el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud, ICH, EMEA, y FDA y cumplir con Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).

Con excepción del hidróxido, fosfato de aluminio y aquéllos ya en uso autorizados por la Autoridad Sanitaria, los nuevos adyuvantes deberán presentar la evaluación preclínica, incluidos los efectos sobre el sistema inmunológico. Lo mismo se indica para el caso de nuevos estabilizantes, conservadores o nuevos aditivos en general que no hubieran sido utilizados para las vías de administración ya conocidas.

Los estudios sobre efectos farmacodinámicos deben enfocar principalmente dos aspectos: las características de la respuesta inmune y la capacidad de protección frente a los organismos patógenos. Debe 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 las vacunas se presentarán datos sobre la cinética de aparición de los anticuerpos, media geométrica, inmunidad mediada por células, duración de la respuesta inmune y esquema de vacunación que justifiquen los esquemas propuestos para el humano. En el caso de vacunas ADN, se presentará los resultados de esta evaluación en relación a la generación de antígeno.

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

Para el caso de vacunas noveles se presentarán resultados de estudios in vivo e in vitro que evalúen las acciones secundarias del producto sobre los órganos y sistemas del organismo, especialmente sistema cardiovascular y respiratorio.

Los estudios farmacocinéticos deberán tenerse en cuenta en el caso de nuevas formulaciones y/ o vías de administración alternativas (oral o intranasal).

Los estudios de toxicidad deberán incluir:

Toxicidad por administración única: se presentarán como mínimo estudios realizados en una especie de mamíferos (con identificación de origen conocido) 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 período de observación deberá considerar la vida media y las características del producto.

Toxicidad por administración reiterada: Son requeridos para las vacunas que requieren múltiples dosis en el humano. Deberán evaluarse reacciones de hipersensibilidad, inmunotoxicología y cuando sea necesario considerar la posibilidad de reactividad cruzada con tejidos humanos normales (por ejemplo: vacunas de ADN).

En el caso de las vacunas de ADN se presentarán resultados de la investigación de manifestaciones de autoinmunidad, inmunosupresión, tolerancia y presencia de anticuerpos (anti-ADN, anti-IgG y otros). Este estudio puede ser parte de los ensayos de Inmunogenicidad o de los estudios farmacológicos secundarios.

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

Para vacunas que pueden ser utilizadas en mujeres en edad reproductiva el riesgo de toxicidad embriofetal y perinatal debe ser razonablemente excluido mediante documentación clínica y/o epidemiológica con datos sobre exposición al agente patógeno o vacunas relacionadas. En otros casos, debe considerarse la disponibilidad de modelos animales apropiados. Estos estudios también serán requeridos en el caso de nuevos adyuvantes, nuevos agentes conservadores, estabilizadores u otros aditivos.

Los estudios de potencial mutagénico serán requeridos para vacunas de ADN. También serán requeridos en el caso de nuevos agentes conservadores, estabilizadores u otros aditivos. Los ensayos de oncogenicidad in Vivo e in Vitro serán necesarios en los casos de vacunas de ADN, cuando exista integración al ADN del huésped o extensa homología con el genoma humano, amplia distribución tisular o cuando el vector comprenda secuencias con potencial oncogénico o se pretende aplicar en forma reiterada en el tratamiento de enfermedades que no implican grave riesgo para la vida. También serán requeridos en el caso de nuevos agentes conservadores, estabilizadores u otros aditivos.

Deberá evaluarse la tolerancia local de 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.

#### 3.1.b. Vacunas convencionales:

Para el caso de vacunas convencionales, deberá presentarse la información bibliográfica que respalde la información farmacodinámica o de seguridad para la formulación objeto de la solicitud de registro.

### 3.2 Información Clínica

#### 3.2.a. Vacunas nuevas:

Se requiere la presentación de estudios clínicos de Fase I, II y III. Los estudios clínicos deberán estar dirigidos a la evaluación de la inmunogenicidad, seguridad y eficacia de la vacuna en estudios Fase I, II y III. La información deberá incluir la descripción detallada de los principales aspectos del protocolo y los métodos analíticos utilizados, haciendo énfasis en:

- „ Diseño de la investigación y cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas
- „ Características de la población estudiada
- „ Resultados
- „ Evaluación estadística de los resultados.
- „ Presentación de resultados clínicos y de laboratorio
- „ Discusión y conclusiones
- „ Estudios Farmacológicos Fase I y II que evalúen:

**Farmacocinética:** Estudios que evalúen la farmacocinética en seres humanos en el caso de nuevas vacunas conjugadas, nuevas vías de administración, vacunas de ADN, estabilizadores, u otros aditivos.

**Farmacodinamia:** Dirigidos a estudiar la actividad de la vacuna, incluyendo título, clase, subclase y función de los anticuerpos específicos producidos, evaluación de la Inmunogenicidad dosis-respuesta, tiempo de aparición y duración de adecuados títulos de anticuerpos, inducción de la inmunidad celular, formación de inmunocomplejos o cualquier interacción que pueda afectar el sistema inmunológico. Estos estudios serán la base para la dosis recomendada en relación con la cantidad de antígeno, número e intervalo de tiempo entre las dosis de vacunación y posible necesidad de refuerzos.

En el caso de nuevas vacunas combinadas se deberá evaluar la posible interferencia inmunológica entre los antígenos, los efectos adversos en relación con la administración individual de los antígenos y la posible interferencia con vacunas cuya administración esté recomendada en el mismo período de tiempo en una población en particular.

Los datos de seguridad deberán estar relacionados con la administración de dosis simples y repetidas, tanto en el ámbito local en el sitio de la administración como reacciones sistémicas. Estudios de Eficacia (Fase II y III): La eficacia de la vacuna deberá evaluarse en estudios randomizados controlados realizados en la población susceptible a la vacunación. Es recomendable que se inicien con la evaluación pre-exposición o con suficientes datos epidemiológicos de la enfermedad. En el caso de estudios no controlados deberán justificar las razones de su desarrollo. Para el caso de nuevas vacunas que contengan antígenos para los

cuales se encuentren establecidos los niveles de anticuerpos protectores, los estudios de inmunogenicidad se consideraran para establecer su eficacia.

El desarrollo de otros tipos de estudios clínicos, como estudios prospectivos fase III, estudios caso-control, estudios cohorte observación, serán evaluados según los antecedentes del disponibles para el tipo de antígeno.

Los ensayos clínicos de vacunas combinadas deben incluir la evaluación frente a los antígenos administrados de manera individual y demostrar las ventajas terapéuticas de la asociación, deberán asimismo incluir toda la información de los estudios clínicos que sustente la combinación según los lineamientos del Comité de Expertos de EMEA CPMP/BWP/477/97). Los ensayos clínicos y las informaciones que de ellos deriven deberán cumplir con las Buenas Prácticas Clínicas internacionalmente aceptadas. En caso de ensayos realizados en la Argentina deberán adjuntarse las autorizaciones según la Disposición ANMAT 5330/97 y sus modificatorias y el informe final del estudio aprobado por la ANMAT.

### 3.2.b Vacunas convencionales

En el caso de vacunas convencionales, y las obtenidas a partir de cepas o combinaciones de antígenos, de eficacia y seguridad demostrada, no es imprescindible la presentación de estudios clínicos de Fase I, II y III originales. La información referida a eficacia deberá ser documentada sobre la base de la Bibliografía Internacional disponible. La necesidad de estudios clínicos se requerirá para la demostración de no-inferioridad con las vacunas comercializados de eficacia y seguridad demostrada a la fecha.

Para el caso de vacunas convencionales que propongan nuevos esquemas de inmunización o nuevas indicaciones de las ya autorizadas deberá presentarse información clínica que respalde el uso solicitado.

Cuando las vacunas a registrar sean vacunas precalificadas por la OMS, la documentación a presentar referida a la experiencia clínica será la misma que la presentada durante el proceso de precalificación.

### 4.- Liberación de lote de vacunas

Una vez inscriptas en el REM, las vacunas serán liberadas lote a lote por la Autoridad Sanitaria.

La liberación de lote es el proceso de revisión de cada lote individual de un producto registrado, antes de aprobar su comercialización. Este proceso se debe llevar a cabo para todas las vacunas que se comercialicen en Argentina o a solicitud del titular del registro para su exportación. La liberación involucra la revisión de los datos producción y de control de calidad del fabricante por parte de la Autoridad Sanitaria y puede o no incluir la realización de ensayos de laboratorio sobre el producto terminado. La realización de los ensayos dependerá de factores tales como: el tipo de producto, el fabricante, el historial de producción y control del producto, la evaluación de riesgos, el historial de comercialización del producto y la población a la que va dirigida el producto.

Debido a que algunas vacunas son moléculas complejas que no pueden ser químicamente definidas y a la variabilidad característica de los sistemas biológicos, cada proceso de producción debe ser considerado único y por esto la liberación de lotes es indispensable en el control de vacunas. Durante el registro del producto, el fabricante deberá presentar para su aprobación por la autoridad sanitaria, el proyecto de Protocolo resumido de fabricación y control del lote. Una vez aprobado, dicho protocolo resumido será presentado por el fabricante ante el INAME para solicitar la liberación de cada lote de vacuna.

Para obtener la liberación de cada lote de vacuna importada, el importador deberá presentar la siguiente documentación:



Nombre comercial del producto

Principio activo

Nombre del producto en país de origen

Número de Certificado ANMAT

Titular del certificado en origen

Nombre y Domicilio del/ los fabricante/s indicando qué proceso lleva a cabo

Nombre y Domicilio del importador

Número de lote

Presentación

Fecha de elaboración

Fecha de vencimiento

Número de unidades a ingresar

Fecha de ingreso del producto a depósito

Dirección del Depósito habilitado en el que se encuentra el producto

Protocolo resumido de fabricación y control del lote

Certificación de liberación de lote por parte de la Autoridad Sanitaria del país de origen rubricado por escribano.

Evaluada y aprobada la documentación aportada, el INAME procederá a emitir la liberación del lote.

En el caso de vacunas de producción nacional, una vez cumplido el Control de Calidad interno, el laboratorio productor deberá presentar ante el INAME la siguiente documentación:

Nombre comercial del producto

Principio activo

Número de Certificado ANMAT

Nombre y Domicilio del/ los fabricante/s indicando qué proceso lleva a cabo

Número de lote

Tamaño de lote

Presentación

Fecha de elaboración

Fecha de vencimiento

Número de unidades que conforman el lote

Fecha de aprobación por Control de Calidad

Dirección del Depósito habilitado en el que se encuentra el producto

Nombre del producto en país de origen

Protocolo resumido de fabricación y control del lote

Evaluada técnicamente la documentación aportada, el INAME procederá a emitir la liberación del lote.

5- Registro de vacunas de interés sanitario en emergencias.

Para el caso de emergencias o cuando las condiciones sanitarias hagan necesaria la disponibilidad de vacunas en desarrollo o de reducida disponibilidad de datos de seguridad y eficacia, la autoridad regulatoria establecerá un procedimiento que permita evaluar las condiciones de riesgo beneficio para la disponibilidad del biológico en el marco de la estrategia que fije el país

6.- Farmacovigilancia de Vacunas

Al momento del registro deberá presentarse un plan de vigilancia post registro GLOSARIO

Adyuvantes: Moléculas que incorporadas a la formulación de las vacunas aumentan la acción inmunológica de las mismas a nivel celular y molecular.

Anticuerpos: Proteínas producidas por Linfocitos B el organismo para defenderse en forma específica del ataque de agentes extraños.

Buenas Prácticas de Fabricación (BPF): Conjunto de procedimientos y prácticas destinadas a garantizar la producción uniforme de lotes de medicamentos que satisfagan las normas de identidad, actividad, pureza etc.

Cepas: Grupo de organismos de una misma especie que poseen una o pocas características distintivas en común.

Criterios de aceptación: Especificaciones del producto y criterios de aceptación o rechazo necesarios para tomar la decisión de aceptar o rechazar un material.

Número de lote: Combinación distintiva de números y/o letras que identifica inequívocamente un lote tanto en los rótulos, su registro de lote y certificados de análisis correspondientes.

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

Diagrama de flujo: Esquema o síntesis gráfica de todas las etapas, procesos y/o procedimientos llevados a cabo para la obtención del producto final, detallados para cada etapa según nivel de validación y requerimiento crítico.

Ensayos Clínico (Estudio Clínico): Es un estudio sistemático, siguiendo todas las pautas del método científico en seres humanos, donde participan voluntarios para estudios con vacunas con

el objeto de descubrir verificar efectos y/o identificar la seguridad y/o inmunogenicidad y eficacia del producto en investigación.

Especificación: Lista de requerimientos detallados con los cuales los productos o materiales utilizados u obtenidos durante la elaboración deben cumplir. Estos sirven como una base para la evaluación de la calidad.

Estudios de provocation - (Estudios de desafío o reto Estudios donde se pretende demostrar la potencia de las vacunas por exposición al agente infeccioso.

Estudios preclínicos (Ensayos Preclínicos): Conjunto de estudios para el desarrollo de un medicamento que se efectúan "in vitro" o en animales de experimentación y que se diseñan para obtener la información necesaria para decidir si se justifican estudios más amplios en seres humanos, sin exponerlos a riesgos injustificados. Se aplican asimismo para estudiar la seguridad de nuevos conservantes, adyuvantes.

Exposición Sumaria: Se entiende como el resumen que sintetiza los datos más relevantes del producto en cuanto a sus características fisicoquímicas, antecedentes de seguridad y eficacia obtenidos en las sucesivas etapas de investigación así como los antecedentes que demuestren la efectividad y aplicación en el contexto donde será utilizado el producto a registrar.

Fabricación: Todas las operaciones de transformación de materiales y productos, producción, control de calidad, liberación, almacenamiento, transporte y distribución de productos farmacéuticos y los controles relacionados.

Informe del Experto: Informe técnico sobre diferentes aspectos de la forma farmacéutica, del producto final y/o de los procedimientos finales o intermedios, o consideraciones específicas de evaluación de ensayos técnico farmacéuticos, preclínicos o clínicos puntuales que incluyan el punto de vista completo sobre el tema de evaluación. Debe responder a la demostración de cumplimiento de objetivos, por la demostración del cumplimiento de métodos y significaciones estadísticas apropiadas con conclusiones medibles y reproducibles. Se entiende por experto al profesional que pueda acreditar solvencia según su historia de vida en el tema de análisis que corresponda, preferentemente independiente a los intereses de la solicitante.

Línea (s) celular(es): Cultivos de células que tienen alta capacidad de multiplicación "in Vitro". En líneas celulares diploides, las células tienen la misma característica de aquellos tejidos que la originaron. En líneas celulares continuas las células están disponibles para multiplicarse en forma indefinida en cultivo y pueden ser obtenidas de cultivos celulares normales o tumorales.

Algunas de las células continuas tienen potencial oncogénico bajo ciertas condiciones Lote: Cantidad definida de materia prima, material de acondicionamiento o producto, elaborado en un proceso o serie de procesos de tal manera que resulte homogéneo.

Materia prima: Toda sustancia de calidad definida utilizada en la producción de un producto farmacéutico.

Procedimientos normalizados de operación (PON): Procedimiento escrito autorizado que contiene instrucciones para llevar a cabo operaciones no necesariamente específicas para un dado producto o material (operación de equipos, mantenimiento y limpieza, validación, limpieza de áreas y control ambiental, muestreo e inspección). Ciertos PON pueden ser utilizados para complementar las especificaciones maestras del producto y la documentación de producción de lote.

Producción: Todas las operaciones involucradas en la preparación de un producto farmacéutico desde la recepción de los materiales, a través del procesado y acondicionamiento hasta la obtención del producto terminado.


Producto terminado: Forma farmacéutica final que pasó por todos los estadios de fabricación incluyendo el acondicionamiento en el envase final.

Reproceso: Retrabajo de todo o parte de un lote de producto de calidad inaceptable proveniente de una etapa definida de producción, con el fin de que su calidad pueda ser aceptada. Vacunas: Preparaciones conteniendo sustancias antigénicas capaces de inducir en el hombre una inmunidad activa y específica contra un agente infeccioso, sus toxinas o antígenos elaborados por él.

Vacunas convencionales: Vacunas que ya cuentan con requerimientos de la Organización Mundial de la Salud, y/o monografías en Farmacopeas Internacionales y/o forman parte de las vacunas utilizadas en los programas de inmunización como parte de los esquemas recomendados internacionalmente.

Vacunas Noveles (Innovativas): Vacunas para las que no se cuenta con antecedentes de seguridad y eficacia ya sea porque no se conoce una vacuna contra el microorganismo a prevenir o se refiere a una nueva combinación de antígenos, nueva forma farmacéutica, una nueva vía de administración o contiene nuevos adyuvantes o nuevos conservadores.

Validación: Acción documentada, en concordancia con los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación, que demuestra que los procedimientos, procesos, equipamientos, materiales, actividades o sistemas conducen realmente a los resultados previstos.

 <b>Ministerio de Salud y Ambiente</b> <i>Secretaría de Políticas, Regulación  y Relaciones Sanitarias</i> ANMAT		
<b>ANMAT</b> <b>ADMINISTRACION</b> <b>NACIONAL DE</b> <b>MEDICAMENTOS</b> <b>ALIMENTOS Y</b> <b>TECNOLOGIA MEDICA</b>	<small>REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES</small> <b>REM</b>	<b>1.2.VAC</b>
	<b>INSCRIPCION DE</b> <b>VACUNAS</b>	

## ANEXO II

INDICE DE LA PRESENTACION - TEMA / DOCUMENTO

A.- DATOS A COMPLETAR EN EL FORMULARIO.

1.	DEL SOLICITANTE.	
1. 1.	Carácter.	
1. 2.	Nombre o Razón Social.	
1. 3.	Número de legajo.	
1. 4.	Domicilio legal.	
1. 5.	Dirección Técnica.	
1. 6.	Representante legal o Apoderado firmante de la solicitud.	

2.	DEL TITULAR PROPUESTO DEL CERTIFICADO.		
2. 1.	Apellido y Nombre o Razón Social.		
2. 2.	Domicilio legal.		
3.	DEL PRODUCTO.		
3. 1.	Nombre/s.		
3. 2.	Forma/s farmacéutica/s y su/s vía/s de administración.		
3. 3.	Clasificación farmacológica.		
3. 4.	Código/s ATC (Aplicación/es terapéutica/s).		
3. 5.	Indicaciones propuestas.		
4.	DE LA/S FORMAS FARMACEUTICAS		
4. 1.	Forma farmacéutica.		
4. 2.	Código ATC.		
4. 3.	Concentración/es y posología/s.		
4. 4.	Fórmula completa por dosis, unidad de forma farmacéutica o porcentual, incluyendo excipientes.		
4. 5.	Origen de la materia prima.		
4. 6.	Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s.		
4. 7.	Envase/s primario/s.		
4. 8.	Presentación/es.		
4. 9.	Contenido por unidad de venta.		
4. 10.	Período de vida útil propuesto.		
4. 11.	Forma de conservación.		
4. 12.	Condición de expendio propuesta.		
5.	DATOS DE/LOS ESTABLECIMIENTOS/S ELABORADOR/ES.		
5. 1.	Establecimiento elaborador propio.		
5. 2	Establecimientos contratados y actividades a desarrollar por cada uno.		

B.- DOCUMENTACION A ADJUNTAR

1.	Comprobante de pago de arancel	
2.	Copia del certificado de habilitación del laboratorio propio, para la elaboración y control de calidad en la actividad declarada para elaboradores Argentinos	
3.	Copia del certificado de habilitación del laboratorio contratado/s para la actividad declarada.	
4.	Copia del documento de habilitación como representante de empresa extranjera de corresponder.	
5.	Copia del/los contrato/s con laboratorio/s contratado/s para la elaboración y control de calidad, en la actividad declarada de acuerdo a las BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION Y CONTROL de la OMS/1992 o la modificatoria vigente	
6.	CERTIFICADO DE GMP tipo OMS emitido por Autoridad Sanitaria de Elaborador para la planta de elaboración y/o terceristas intervinientes	
7.	Disposición habilitante de Inspección INAME para países de Anexo II y no Anexo I o II	
8.	Copia del certificado en el país de origen para el caso de vacunas que ya cuenten con la autorización de comercialización en el mundo.	
9.	Nómina de países donde la vacuna está registrada y comercializada para el caso de vacunas ya comercializándose en el mundo	

10.	INFORMACION SOBRE EL PRODUCTO	
10.1	Proceso de producción	
10. 1. 1	Fórmula Maestra	
10. 1. 2	Materiales de partida	
10. 1. 3	Método de elaboración de cada uno de los antígenos componentes	
10. 1. 4	Método de elaboración del producto final	
10. 1. 4. 1.	Identificación de pasos críticos	
10. 1. 4. 2.	Criterios de aceptación o rechazo de reprocesos para cada etapa	
10. 1. 5	Controles en proceso	
10. 1. 6	Procedimientos de acondicionamiento	
10. 1. 7	Procedimientos de cadena de frío	
10. 1. 8	Validación de procesos	
10. 2	Control de Calidad	
10. 2. 1	Control de Materias Primas	
10. 2. 2	Control de Productos Intermedios	
10. 2. 3	Control de Producto Terminado	
10. 2. 4	Materiales de Referencia	
10. 2. 5	Certificados analíticos	
10. 2. 6	Validación de métodos analíticos	
10. 3	Estudios de Estabilidad	
10. 4	Consistencia de Producción	
10. 5	Listado de Procedimientos Operativos Estándar	
10. 6	Proyecto de Rótulos	
10. 7	Proyecto de prospectos y/o información para el paciente.	
10. 8	Proyecto de Protocolo resumido de fabricación y control del lote	
11.	INFORMACION SOBRE EL ESTABLECIMIENTO ELABORADOR	
11. 1	Localización de los edificios de producción y control	
11. 2	Circulación de personal y materiales	
11. 3	Instalaciones para animales	
11. 4	Sistemas de agua, aire y vapor	
11. 5	Sistemas de drenaje y evacuación de efluentes	
11. 6	Personal	
11. 6. 1	Organigrama	
11. 6. 2	Planes de capacitación	
12	INFORMACION PRECLINICA Y CLINICA	
13	PLAN DE FARMACOVIGILANCIA	

## 1.DATOS DEL SOLICITANTE

Carácter: (marcar lo que corresponda)

Laboratorio de especialidades medicinales:

Representante de empresa extranjera:

1. 2. Nombre o Razón Social:

1. 3. Nº de legajo:

1. 4. Domicilio Legal:

Calle y número:

Localidad:

Código postal:

Provincia:

Teléfono:

Fax:

1. 5. Dirección Técnica:  
Director Técnico o Codirector Técnico, firmante de la solicitud:  
Apellido y Nombre:  
D.N.I. Nº:  
Nº de Matrícula:
1. 6 Representante Legal o Apoderado, firmante de la solicitud  
Apellido y Nombre:  
D.N.I. Nº:

2.	DATOS DEL TITULAR PROPUESTO DEL CERTIFICADO.
----	--

2. 1 Apellido y Nombre o Razón Social:

2. 2 Domicilio Legal:

Calle y número:

Localidad:

Código Postal:

Provincia:

País:

Teléfono:

Fax:

3.	DATOS DEL PRODUCTO
----	--------------------

3. 1 Nombre comercial:

3. 2 Forma/s farmacéutica/s:

3. 3 Códigos ATC (Aplicación/es terapéutica/s):

3. 4 Concentración/es

Concentración
---------------

3. 5 Fórmula completa por gr., ml. por unidad de dosis:

Principio/s Activo/s Nombre Común	Contenido	UNIDAD DE MEDIDA

EXCIPIENTES	Código OPS	Contenido por unidad	UNIDAD DE MEDIDA
-------------	------------	----------------------	------------------

		de forma farmacéutica	

3. 6 Origen de la materia prima:

Biológico:

Biotecnológico:

Otro:

3. 7 Descripción sucinta de fuente de obtención de la/s materia/s prima/s:

3. 8 Envases/s primario/s: Presentaciones:

3. 9 Contenido por unidad de venta:

3. 10 Período de vida útil:

3. 11 Forma de concentración (rango de temperatura, influencia de la humedad y sensibilidad a la luz):

3. 11. 1 Forma de concentración de la forma farmacéutica reconstituida (rango de temperatura, influencia de la humedad y sensibilidad a la luz):

3. 12 Condición de expendio propuesta:

3. 13 Restricciones de uso:

Uso profesional exclusivo:

Uso institucional exclusivo:

4	DATOS DEL/LOS ESTABLECIMIENTO/S ELABORADOR/ES
---	---

4. 1. Elaborado en:

Establecimiento (s)

PAIS DE ANEXO I:

PAIS DE ANEXO II:

Establecimiento (s) en ARGENTINA:

Importado a granel (Resolución S.S. Nº 34/95), fraccionado, envasado y acondicionado en ARGENTINA:



País de origen:

País de procedencia:

4. 2. Establecimientos propios ARGENTINA:

Nombre de la Razón Social:  
Certificado de habilitación N°:  
Nombre del Director Técnico:  
Dirección:  
Calle y número:  
Provincia:  
Localidad:  
Código postal:  
Teléfono:  
Fax:

4. 3. Establecimiento/s contratado/s:

4. 3. 1. Su participación en la colaboración del producto hasta el granel.

Nombre de la Razón Social:  
Certificado de habilitación N°:  
  
Nombre del Director Técnico:  
  
Dirección:  
  
Calle y número:  
  
Provincia:  
  
Localidad:  
  
Código postal:  
  
Teléfono:  
  
Fax:

4. 3. 2. Su participación en el control analítico del granel:

Etapas (descripción) (\*):  
  
Nombre de la Razón Social:  
  
Certificado de Habilitación N°:  
  
Nombre del Director Técnico:  
  
Dirección:  
  
País:  
  
Calle y número:

Provincia:

Localidad:

Código postal:

Teléfono:

Fax:

4. 3. 3. Su participación en el fraccionamiento:

Etapas (descripción)(\*):

Nombre de la Razón Social:

Certificado de Habilitación N°:

Nombre del Director Técnico:

Dirección:

País:

Calle y número:

Provincia:

Localidad:

Código postal:

Teléfono:

Fax:

4. 3. 4. Su participación en el envasado:

Etapas (descripción)(\*):

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación N°:

Nombre del Director Técnico:

Dirección:

País:

Calle y número:

Provincia:

Localidad:

Código postal:

Teléfono:

Fax:

(\*) Repetir tantas veces como etapas sean realizadas por laboratorios contratados

4. 3. 5. Su participación en el control del producto terminado:

Etapas (descripción)(\*):

Nombre de la Razón Social:

Certificado de Habilitación N°:

Nombre del Director Técnico:

Dirección:

País: ARGENTINA

Calle y número:

Provincia:

Localidad:

Código postal:

Teléfono:

Fax:

4. 3. 6. Depósito:

Etapas (descripción)(\*):

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación N°:

Nombre del Director Técnico:

Dirección:

País: ARGENTINA

Calle y número:

Provincia:

Localidad:

Código postal:

Teléfono:

Fax:

(\*) Repetir tantas veces como etapas sean realizadas por laboratorios contratados

(.) Para el caso de especialidades medicinales importadas a granel, no contenidas en su envase primario, (R.S. N° 34/95), deberá consignarse en el rótulo: Importado de (país de origen), y fraccionado y acondicionado en ARGENTINA.

(..) Fraccionado y acondicionado en ARGENTINA. Sólo deberá presentarse la etapa de elaboración en la ARGENTINA y el método de control del granel y del producto terminado.

#### INFORMACION CONFIDENCIAL EN LOS TERMINOS DE LA LEY 24766

DE FOJAS: A FOJAS:

ARTICULO 1º: Las personas físicas o jurídicas podrán impedir que la información que esté legítimamente bajo su control se divulgue a terceros o sea adquirida o utilizada por terceros sin su consentimiento de manera contraria a los usos comerciales honestos, mientras dicha información reúna las siguientes condiciones:

- a) Sea secreta en el sentido que no sea, como cuerpo o en la configuración y reunión precisa de sus componentes, generalmente conocida ni fácilmente accesible para personas introducidas en los círculos en que normalmente se utiliza el tipo de información en cuestión: y
- b) Tenga un valor comercial por ser secreta: y
- c) Haya sido objeto de medidas razonables, en las circunstancias, para mantenerla secreta, tomadas por la persona que legítimamente la controla.

Se considerará que es contrario a los usos comerciales honestos el incumplimiento de contratos, el abuso de confianza, la instigación y adquisición de información no divulgada por terceros que supieran o no, por negligencia grave, que la adquisición implicaba tales prácticas.

ARTICULO 3º: Toda persona que con motivo de su trabajo, empleo, cargo, puesto, desempeño de su profesión o relación de negocios, tenga acceso a una información que reúna las condiciones enumeradas en el artículo 1º y sobre cuya confidencialidad se lo haya prevenido, deberá abstenerse de usarla y revelarla sin causa justificada o sin consentimiento de la persona que guarda dicha información y de su usuario autorizado.

ARTICULO 12º: Quien incurriera en la infracción de lo dispuesto en la presente Ley en materia de confidencialidad, quedará sujeto a la responsabilidad que correspondiera conforme con el Código Penal y otras normas penales.