

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

1. MARCO LEGAL, REFERENCIAS NORMATIVAS Y DOCUMENTOS RELACIONADOS

- Ley N° 18.755, Orgánica del Servicio Agrícola y Ganadero.
- DFL R.R.A N° 16 de 1963, de Sanidad y Protección Animal.
- Decreto del Ministerio de Agricultura N° 411 de 1998, Establece requisitos que deben cumplir los antígenos utilizados en el diagnóstico serológico de la Brucelosis Bovina.
- Decreto del Ministerio de Agricultura N° 63 de 2003, Establece requisitos para los antígenos destinados al diagnóstico de la tuberculosis en los animales.
- Decreto del Ministerio de Agricultura N° 25 de 2005, Reglamento de Productos Farmacéuticos de Uso Exclusivamente Veterinario.
- Resolución del Servicio Agrícola y Ganadero N° 3.042 de 1978, Establece normas para el control de la vacuna contra el carbunco bacteridiano en los animales.
- Resolución del Servicio Agrícola y Ganadero N° 3.136 de 1999, Establece normas generales de bioseguridad para los productos farmacéuticos biotecnológicos que contienen organismos genéticamente modificados.
- Resolución del Servicio Agrícola y Ganadero N° 2.361 de 2008, Fija estándares por actividades relacionadas con el registro y control nacional de productos farmacéuticos de uso exclusivamente veterinario.
- Resolución del Servicio Agrícola y Ganadero N° 665 de 2010, Establece parámetros para determinar que los productos farmacéuticos de uso exclusivamente veterinario no provocan daño al ambiente.
- Resolución del Servicio Agrícola y Ganadero N° 666 de 2010, Establece requisitos para la renovación y modificación del registro de productos farmacéuticos de uso exclusivamente veterinario.

2. DEFINICIONES Y ABREVIATURAS

2.1. Definiciones

Días hábiles: Lunes a Viernes, excepto festivos.

Director/a Técnico/a: Químico farmacéutico, médico veterinario u otro profesional idóneo, el cual es responsable ante el Servicio Agrícola y Ganadero de la información que se presenta en los expedientes de registro y que los productos registrados se comercialicen en conformidad con lo autorizado, además de otras funciones inherentes a su cargo y establecidas en la normativa vigente.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

Producto nuevo: Es aquel producto inmunológico cuya sustancia activa o asociación de sustancias activas, se presenta por primera vez a evaluación.

Producto similar: Es aquel producto inmunológico cuya sustancia activa o asociación de sustancias activas, se ha presentado anteriormente a evaluación.

Solicitante: Persona natural o jurídica, nacional o extranjera, debidamente representada y domiciliada en Chile que solicita al Servicio el registro de un producto.

Verificación: Proceso por el cual los/las profesionales de la Unidad de Registro y Control de Medicamentos Veterinarios, constatan que la información presentada en el expediente de registro de un producto farmacéutico cumpla con los requisitos establecidos para continuar con la siguiente etapa de evaluación de la información, de acuerdo a lo establecido en los documentos vigentes relacionados con el proceso de registro de productos farmacéuticos elaborados por el Servicio, publicados en su sitio web y adicionalmente que los documentos legales se encuentren vigentes, debidamente legalizados y emitidos por la autoridad competente.

2.2. Abreviaturas

DT: Director/a Técnico/a.

ER: Expediente de Registro.

JDPP: Jefe/a División de Protección Pecuaria.

Registro: Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Exclusivamente Veterinario.

Servicio: Servicio Agrícola y Ganadero.

SRMV: Subdepto. de Registro y Control de Medicamentos Veterinarios.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

3. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES

3.1. Presentación de la Solicitud de Registro

- a) El solicitante debe acceder al sistema en línea **Registro y Autorización de Productos** <http://autorizacionproductos.sag.gob.cl>, utilizando la cuenta de usuario otorgada por el Servicio.
- b) Una vez ingresado, debe seleccionar "Solicitud" e ingresar a "Solicitud Nuevo Registro" y elegir el Tipo de producto "Inmunológico".
- c) Debe completar los campos referidos a Información del medicamento, muestras, información empresas, laboratorio fabricante, especies de destino, principios o sustancias activas.
- d) Las muestras deben cumplir con el siguiente requisito:
 - Tres muestras del producto que correspondan exactamente a la fórmula y a la forma farmacéutica declarada, debidamente rotuladas y contenidas en los envases originales.

3.2. Contenido del Expediente de Registro

El ER presentado por el solicitante debe estar compuesto por las siguientes partes:

- PARTE 1: Resumen del Expediente de Registro.
- PARTE 2: Calidad.
- PARTE 3: Información sobre Seguridad y Residuos.
- PARTE 4: Información sobre Eficacia.
- PARTE 5: Bibliografía.
- La información debe ser cargada, adjuntando sólo archivos en formato PDF, en idioma castellano o inglés, exceptuando los siguientes puntos, los cuales deben presentarse obligatoriamente en castellano:
 - Resumen de las características del producto.
 - Proyecto o arte de rotulado gráfico.
 - Fórmula cuali-cuantitativa completa.
 - Descripción de los envases.
 - Especificaciones del producto terminado.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

3.2.1. PARTE 1: RESUMEN DEL EXPEDIENTE DE REGISTRO.

A. Antecedentes legales

En el ER debe adjuntarse los siguientes documentos legales, según corresponda:

a) **Poder o licencia del mandante extranjero:** Este documento debe consignar en forma inequívoca la siguiente información:

- Titularidad del registro;
- Titularidad de la marca comercial;
- Vigencia del poder o licencia;
- Que la empresa registrante esté autorizada para:
 - i. Realizar el trámite ante el Servicio;
 - ii. Registrar bajo nombre genérico o nombre de fantasía registrado como marca comercial;
 - iii. Establecer sublicencias o convenios de importación o distribución con terceras empresas, cuando corresponda;
 - iv. Importar, distribuir y comercializar el producto farmacéutico.

b) **Certificado de libre venta:**

- Sólo se acepta como válido un certificado que no exceda en antigüedad dos (2) años, desde su fecha de emisión.
- El certificado debe señalar:
 - i. Que el establecimiento productor reúne las condiciones exigidas por la legislación sanitaria del país de procedencia;
 - ii. Que esté autorizado para fabricar, distribuir y vender el producto;
 - iii. La fórmula cuali-cuantitativa completa autorizada;
 - iv. Que indique si el expendio está sometido a algún régimen restrictivo o control especial.

Si el certificado no señala formación respecto al establecimiento productor, debe presentar un certificado de habilitación del laboratorio fabricante.

c) **Certificado sanitario de exportación:**

- Sólo se acepta como válido un certificado que no exceda en antigüedad dos (2) años, desde su fecha de emisión.
- El certificado debe señalar:
 - i. Que el establecimiento productor reúne las condiciones exigidas por la legislación sanitaria del país de procedencia;
 - ii. Que tenga autorización para elaborar y exportar el producto en cuestión.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

Si el certificado no señala formación respecto al establecimiento productor, debe presentar un certificado de habilitación del laboratorio fabricante.

d) Certificado de habilitación del laboratorio fabricante:

- Sólo se acepta como válido un certificado que no exceda en antigüedad tres (3) años, desde su fecha de emisión, por parte de la autoridad competente del país de origen, exceptuando los certificados que incluyan período de vigencia.
- El documento debe consignar que el laboratorio productor se encuentre habilitado para fabricar productos farmacéuticos veterinarios, en relación a las formas farmacéuticas y tipos de productos, bajo la aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura y que es inspeccionado rutinariamente por la autoridad competente.

e) Certificado de registro de marca comercial: El certificado debe corresponder a la clase correspondiente (clase 5) y la marca no debe inducir a error en cuanto a la naturaleza, características y propiedades del producto.

f) Convenio de investigación y desarrollo.

g) Convenio de fabricación o maquila.

h) Convenio de almacenamiento de los productos farmacéuticos.

i) Convenio de almacenamiento de las contramuestras.

j) Convenio de importación y distribución.

k) Convenio de acondicionamiento secundario.

l) Convenio de prestación de servicios de control de calidad.

m) Certificado de inscripción del establecimiento importador.

n) Certificado de inscripción del laboratorio fabricante nacional.

o) Declaración de Información No Divulgada

p) Otros, según corresponda.

- Los documentos deben ser emitidos por las autoridades competentes del país respectivo.
- Los certificados, convenios y licencias emitidos en el extranjero deberán ser debidamente legalizados por el Consulado de Chile respectivo y ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Chile o apostillados, según corresponda.
- Los documentos y convenios emitidos en Chile que requieran la firma de las partes deberán ser extendidos con firma ratificada ante notario.
- En ambos casos, se podrá adjuntar los documentos originales o una copia autorizada ante notario; con excepción del certificado de inscripción del establecimiento importador, certificado de inscripción del laboratorio

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

fabricante nacional y el certificado de marca comercial, los cuales pueden corresponder a copias simples.

B. Antecedentes técnicos

a) **Memoria descriptiva del laboratorio fabricante:** La empresa registrante debe presentarla siempre y cuando no se hubiese entregado anteriormente o existan cambios respecto de lo ya presentado. Ésta debe señalar:

- Organigrama de la empresa con definición de cargos.
- Plano ampliado y detallado de las instalaciones de producción, control de calidad y almacenamiento (los planos deben incluir un diagrama de desplazamiento del personal, materiales, productos en proceso y producto terminado).
- Información relativa a la clasificación y manejo del aire (presión, renovación, material particulado, etc.) en las distintas áreas de producción y control de calidad.
- Descripción de los tipos de productos farmacéuticos elaborados, según formas farmacéuticas o procesos de fabricación.
- Medidas de contención y bioseguridad.
- Lista de agentes patógenos que se manejan en las instalaciones.

b) Resumen de las Características del Producto Inmunológico

Debe incluir los siguientes puntos:

1. Denominación del producto inmunológico:

a) **Nombre de fantasía** (si lo tuviese): Debe estar inscrito en el Registro de Marcas Comerciales del Instituto Nacional de Propiedad Industrial. Este nombre no debe inducir a error en cuanto a la naturaleza, características y propiedades del producto inmunológico. A continuación de la marca autorizada, se deberá incluir el símbolo "®". En caso que la solicitud de inscripción de la marca comercial esté en trámite de aprobación, la información incluida en el resumen de características y rotulado del producto debe presentarse utilizando el nombre genérico. Se podrá incorporar a continuación de una marca comercial un sufijo que permita diferenciar entre sí a productos de una misma línea.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

Si no posee nombre de fantasía, debe señalar “No tiene”

b) Nombre genérico: Debe corresponder al tipo de producto inmunológico (ejemplo Vacuna), señalar si se trata de un producto vivo, inactivado, subunitario o recombinante, seguido del nombre de la(s) sustancia(s) activa(s) que lo componen o el nombre de la(s) enfermedad(es) para la(s) cual(es) está indicado el producto inmunológico.

c) Forma farmacéutica: Se debe utilizar los términos estándares establecidos en farmacopea. En ausencia de un término apropiado, se puede construir uno nuevo combinando los términos estándares. Si el producto no se presenta en su forma farmacéutica final, ésta debe ser indicada, por ejemplo: “polvo liofilizado para suspensión inyectable”.

2. Composición:

- Debe señalar la cantidad de todas las sustancias activas presentes en el producto inmunológico, indicando la codificación establecida al momento de su selección como material antigénico, además de su denominación e identificación de la cepa, cuando corresponda, expresando el título, recuento, actividad biológica o potencia. Debe incluir la composición mínima y máxima por dosis (al momento de la liberación y a la expiración, cuando corresponda), para lo cual se debe señalar un rango.
- Se debe señalar por cada dosis de administración, expresada en unidades del sistema métrico decimal. Si el producto inmunológico debe ser reconstituido previo a su administración, se debe expresar en relación a la dosis reconstituída.
- Los excipientes deben ser mencionados de forma general, sin nombrarlos individualmente (Ejemplo: excipientes c.s.p..... X mg, g, mL, etc.).
- Los colorantes y preservantes, siempre deben ser mencionados, cuando corresponda.
- Se debe señalar a lo menos el nombre del adjuvante, cuando corresponda.

3. Propiedades inmunológicas:

Se debe incluir una breve descripción de las propiedades inmunológicas de la(s) sustancia(s) activa(s), como por ejemplo:

- Para estimular la inmunidad activa contra determinado(s) agente(s).
- Para estimular la inmunidad activa con el objeto de proveer inmunidad pasiva a la progenie contra determinado(s) agente(s).
- Para proveer inmunidad pasiva contra determinado(s) agente(s).

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

- Para modificar una función fisiológica en la(s) especie(s) de destino a través de un mecanismo inmunológico.
- Para modular la función del sistema inmune en la(s) especie(s) de destino.
- Para estimular en forma inespecífica el sistema inmunológico.
- Otras, según corresponda.

4. Particularidades clínicas:

a) Especie(s) de destino y subcategoría (si corresponde).

b) Indicación(es) de uso, para cada especie(s) de destino y subcategoría (por ejemplo, lechones), si corresponde:

- Debe señalar si se trata de una inmunización activa o pasiva, seguida de alguna o varias de las siguientes alternativas:
 - Para la prevención de determinada enfermedad (siempre y cuando se refiera a las distintas presentaciones clínicas de la misma).
 - Como ayuda en la prevención de determinada enfermedad (siempre y cuando se refiera a las distintas presentaciones clínicas de la misma).
 - Para prevenir la mortalidad, signos clínicos o lesiones atribuidas a determinado(s) agente(s) patógeno(s), enfermedad o a determinada presentación de una enfermedad.
 - Para prevenir la infección de determinado(s) agente(s) patógeno(s).
 - Para reducir la mortalidad, signos clínicos o lesiones asociadas a determinado agente(s) patógeno(s) o enfermedad.
 - Para reducir la infección de determinado(s) agente(s) patógeno(s).
 - Para estimular en forma inespecífica el sistema inmunológico.
 - Otros, según corresponda.

Adicionalmente se debe señalar cuando se establece la inmunidad protectora y la duración de la misma, cuando corresponda.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

c) Posología, edad o peso, condición fisiológica, vía(s) de administración y modo de empleo para cada especie(s) de destino y subcategoría, cuando corresponda:

- **Dosis:** Debe ser expresada en unidades de dosis o en volumen del producto inmunológico a administrar.
- **Frecuencia, intervalo y duración del tratamiento:** Debe ser expresado en horas, días, semanas o meses, según corresponda. Se debe señalar si existe necesidad de aplicar dosis de refuerzo.
- **Edad o peso** a partir de la cual se debe administrar el producto inmunológico.
- **Condición fisiológica** cuando se debe administrar el producto (previo a la postura, previo al encaste, último tercio de gestación, etc).
- **Vía(s) de administración:** Se debe señalar la(s) ruta(s) y sitio(s) anatómico(s) de administración. Si la vía de administración del producto es oral (mediante agua de bebida o alimento) se debe señalar las instrucciones para la correcta dilución o incorporación del producto, con el fin de garantizar una adecuada dosificación y las indicaciones para ajustar la dosis en caso de animales inapetentes.
- **Modo de empleo:** Señalar las recomendaciones para una correcta reconstitución, dilución, administración, incorporación en agua de bebida o alimento, según corresponda.
- Se debe mencionar si existe algún equipo necesario para la administración del producto.

d) Contraindicaciones: Se debe indicar las situaciones frente a las cuales el producto inmunológico no debe ser usado, ya que pone en riesgo la salud de la(s) especie(s) de destino y que por lo tanto corresponde a una **contraindicación absoluta**. Por ejemplo: edad, sexo, condición fisiológica, enfermedades concomitantes, uso simultáneo o consecutivo con otros medicamentos, vía de administración, entre otros. No debe indicar contraindicaciones para especies distintas a las de destino, señaladas en el punto 4.a. Se puede hacer referencia cruzada a otras secciones, como por ejemplo Uso durante preñez, lactancia, postura y animales reproductores, Interacciones, etc.

Las **contraindicaciones relativas**, se deben especificar en el punto Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

- e) Efectos adversos o reacciones adversas (frecuencia y severidad) en la(s) especie(s) de destino derivados del uso del producto inmunológico:** Se debe señalar la frecuencia de presentación naturaleza, duración, intensidad, reversibilidad de estas reacciones y sus efectos sobre el estado general de salud del animal y las medidas que se deben tomar cuando se presenten. Si existiese alguna especie de destino o raza de la misma que sea más susceptible de presentar estos efectos, se debe señalar en este punto. Se puede incluir la frase “ninguna conocida” sólo si la información adjuntada respalda dicha afirmación. Si no existen antecedentes, debe completar este punto con la frase “No se han descrito”.
- f) Advertencias y precauciones especiales de uso:** Debe incluir información respecto a las condiciones que posibiliten una modificación del perfil de seguridad y eficacia del producto inmunológico, las cuales corresponden a contraindicaciones relativas (como por ejemplo: uso en animales muy jóvenes o muy viejos, grupos especiales de animales susceptibles a presentar reacciones adversas bajo condiciones de uso normales), acciones a tomar para evitar la diseminación del agente vaccinal a animales diferentes a los de destino.
- g) Uso durante preñez, lactancia, postura y en animales reproductores:**
El uso del producto durante estas etapas debe estar respaldado por los estudios de seguridad respectivos.
- Preñez:**
Cuando existan antecedentes favorables sobre el uso en preñez, se debe señalar “Puede ser utilizado en hembras gestantes (durante una parte o toda la preñez)”. Si existen antecedentes sobre la presentación de reacciones adversas en alguna etapa de la preñez, dependiendo del tipo y severidad, se debe señalar: “No se recomienda su uso” o “No usar en hembras gestantes (durante una parte o toda la preñez)”. En ausencia de estudios específicos, se debe señalar “No usar en hembras gestantes”
- Lactancia:**
Si el producto inmunológico no puede ser utilizado durante la lactancia, se debe señalar en este punto. Señalar “No aplica”, cuando corresponda
- Postura:**
Cuando existan antecedentes que no es adecuado utilizar el producto inmunológico durante la postura, se debe indicar “No utilizar en aves en postura” o “No utilizar en aves reproductoras” o “No utilizar hasta 4 semanas antes del comienzo de la postura”, según corresponda.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

Fertilidad:

Cuando el uso del producto inmunológico afecte la fertilidad en animales reproductores, debe señalar "No utilizar en animales destinados a la reproducción", cuando corresponda.

En ausencia de estudios específicos, se debe señalar en forma destacada el siguiente texto en el ítem contraindicaciones: "No administrar en hembras preñadas o en lactancia", "no administrar en aves de postura", "no administrar en animales reproductores", según corresponda.

h) Interacción con otros productos farmacéuticos cuando son administrados en forma concomitante con el producto inmunológico y sus posibles efectos en el animal tratado:

En ausencia de estudios específicos se debe señalar "No existe información disponible respecto de la seguridad y eficacia para el uso concomitante con otros productos farmacéuticos, por lo cual no se recomienda administrar otros productos 14 días previos y posteriores a la inmunización". Si existen estudios de seguridad y eficacia respecto del uso concomitante con otro producto, se debe señalar "No utilizar en forma concomitante con otros productos farmacéuticos, salvo con "....." (denominación del producto y su N° de Registro SAG).

i) Sobredosis: Debe indicarse los síntomas clínicos asociados, así como su naturaleza, evolución, duración y severidad. Señalar si existe tratamiento sintomático disponible, procedimientos de emergencia y antídoto recomendado. Señalar "No aplica", cuando corresponda.

j) Periodo de resguardo:

Cuando el producto inmunológico se encuentre indicado para animales de abasto y éste contenga sustancia(s) activa(s) viva(s) que correspondan a zoonosis o adyuvantes cuya inocuidad no haya sido establecida, se debe señalar un periodo de resguardo. A pesar de que las probabilidades que un animal sea faenado para consumo humano a los pocos días de haber sido inmunizado es muy baja, se debe indicar "No faenar antes de los 21 días".

Cuando existan antecedentes que así lo justifiquen, el período de resguardo podrá ser superior o inferior a los 21 días.

Cuando el producto inmunológico se encuentre indicado para animales de abasto y no contenga organismos vivos que correspondan a zoonosis o esté formulado con adyuvantes cuya inocuidad sea conocida, se debe señalar "Cero días".

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

Si el producto inmunológico está indicado exclusivamente para especies de destino que no son de abasto, se debe señalar "No aplica".

k) Precauciones especiales para el operador: Debe señalar el riesgo resultante para el operador derivado de la manipulación, preparación y aplicación del producto inmunológico. Deben indicarse medios de protección personal con el fin de disminuir el riesgo (guantes, mascarillas, gafas, etc) y acciones a seguir en el caso de ingestión, contacto o inyección accidental. En caso que el producto implique un riesgo mayor en algún segmento de la población debe señalarse (no manipular por mujeres embarazadas, personas inmunodeprimidas, etc.).

5. Particularidades farmacéuticas:

a) Principales incompatibilidades físicas o químicas con otros productos con los cuales es normalmente diluido, mezclado o coadministrado: En ausencia de estudios específicos se debe señalar "No diluir, mezclar o coadministrar con ningún producto farmacéutico" y agregar "excepto con el diluyente que forma parte de este producto o con el diluyente recomendado por el fabricante", cuando corresponda.

b) Periodo de eficacia (estabilidad), incluyendo información luego de la primera apertura del envase y/o extracción de la primera dosis, según corresponda.

Para aquellos productos inmunológicos que deban ser reconstituídos, administrados en el agua de bebida o incorporados en el alimento, deben incluir la frase "Utilizar inmediatamente una vez preparado", en caso que no existan estudios de estabilidad del producto una vez reconstituido, diluido o mezclado.

Aquellos productos en presentación multidosis deben incluir el período de eficacia una vez abierto el envase primario y/o después de la extracción de la primera dosis de producto desde el envase primario, esto acorde al estudio de estabilidad en uso presentado.

c) Condiciones de almacenamiento: Debe señalar la información necesaria para el correcto almacenamiento del producto cerrado y una vez abierto o reconstituido, según corresponda. Se debe indicar rango de temperatura, condición de luz y humedad en concordancia con el estudio de estabilidad presentado.

En el caso de la temperatura de conservación se debe señalar un rango:
Mantener a temperatura ambiente: entre 15-30°C.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

Mantener refrigerado: entre 2 y 8°C. No congelar.

Mantener congelado: menor a 0°C o en nitrógeno líquido, según corresponda

d) Descripción de los envases: Debe indicar la naturaleza y composición de los envases del producto (primario y secundario), además de las presentaciones (unidad de venta a público) y su contenido. Los envases deberán ser aptos y adecuados para la conservación de su contenido además de garantizar la inviolabilidad del producto terminado. Se debe especificar si el envase contiene algún dispositivo especial.

e) Precauciones especiales para la disposición de producto sin utilizar y el equipo utilizado para su administración, si la hubiere. Se debe recomendar procedimientos concretos , en concordancia con la naturaleza y riesgo del producto.

6. Condición de venta:

Se debe proponer una condición de venta del producto, la cual será evaluada por el Servicio.

7. Nombre y dirección completa del laboratorio fabricante y del establecimiento importador, nombre y país de la empresa licenciante, según corresponda:

Se debe indicar el nombre y dirección completa de la planta del laboratorio fabricante donde se elabora el producto; nombre y dirección comercial completa del establecimiento importador/distribuidor e indicar el nombre y país de la empresa licenciante.

8. Otra información:

Podrá incluirse en el resumen de características del producto y/o en el rotulado gráfico la mención a una certificación de calidad, siempre y cuando se haya adjuntado el certificado correspondiente, se encuentre vigente y se refiera a las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) basadas en la Organización Mundial de la Salud (OMS) o a un Sistema de Gestión de Calidad basado en la norma ISO 9001 y cuyo alcance se refiera al proceso de fabricación o control de calidad del producto en cuestión.

Deben estar presentes las frases: "Uso veterinario", "Mantener fuera del alcance de los niños" y "Registro SAG N°".

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

C. Proyecto de rotulado gráfico de etiquetas, estuches, prospectos y folletos

Debe incluir a lo menos, en idioma castellano, la siguiente información **acorde a lo presentado en el resumen de características del producto:**

1. Denominación del producto:

- Nombre de fantasía, si lo tuviese. A continuación de la marca autorizada, se deberá incluir el símbolo “®”
- Nombre genérico: debe corresponder al tipo de producto inmunológico (ejemplo Vacuna), señalar si se trata de un producto vivo, inactivado, subunitario o recombinante, seguido del nombre de la(s) sustancia(s) activa(s) que lo componen o el nombre de la(s) enfermedad(es) para la(s) cual(es) está indicado el producto
- Forma farmacéutica.

2. Contenido del envase: señalar cantidad en mL, g, o dosis, según corresponda.

Cuando el envase secundario contenga más de un envase primario, se debe señalar en el rotulado del envase secundario la leyenda “prohibida su venta fraccionada” y una descripción detallada del tipo y cantidad de envases primarios que contiene. Aquellos productos inmunológicos que incluyan un accesorio para su aplicación, éste debe estar consignado en esta sección.

3. Composición.

4. Especie(s) de destino y subcategoría (si corresponde) por escrito, sin que un diseño gráfico pueda reemplazarlo.

5. Indicación(es) de uso.

6. Dosis: expresada en unidades de volumen del producto inmunológico a administrar, edad o peso de los animales, condición fisiológica, frecuencia de administración o pauta horaria y duración del tratamiento en cada especie de destino propuesta.

7. Vía(s) de administración y modo de empleo, incluyendo las recomendaciones para una correcta reconstitución, dilución, administración o incorporación, según corresponda.

8. Efectos adversos o reacciones adversas

9. Interacción con otros productos farmacéuticos

10. Contraindicaciones

11. Advertencias y precauciones especiales de uso.

12. Precauciones para el operador, si corresponde.

13. Condiciones de almacenamiento.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

14. **Precauciones especiales para la disposición de producto sin utilizar o el material de desecho, incluyendo su envase primario y contenido, cuando corresponda.**
15. **Nombre y dirección completa (calle, N°, ciudad y país) del laboratorio fabricante (de la planta donde se fabrique el producto inmunológico) y del establecimiento importador; nombre y país de la empresa licenciante, según corresponda.**
16. **Fecha de fabricación.**
17. **Fecha de vencimiento.**
18. **N° de serie.**
19. **Período de resguardo.**
20. **Leyenda "USO VETERINARIO".**
21. **Condición de venta a público.**
22. **Sigla Reg. SAG N°.**
23. Aquellos productos inmunológicos que contengan Organismos Genéticamente Modificados (OGM) vivos en su formulación, deberán incluir el siguiente texto **"Producto de origen Biotecnológico, cualquier reacción adversa deberá ser comunicada a la brevedad al médico veterinario tratante o a la empresa responsable del producto en el país"**.
 - Los textos **"USO VETERINARIO"**, **"Mantener fuera del alcance de los niños"** y la sigla **"Reg. SAG N°"** deben estar siempre en forma destacada en el rótulado gráfico
 - El tamaño y tipo de letras utilizadas en los rotulados gráficos deben ser presentados en dimensiones que permitan su fácil lectura, quedando prohibidas las leyendas publicitarias o de promoción.
 - En caso que el envase primario sea de un tamaño que no permita la inclusión de una etiqueta que contenga la impresión legible de toda la información antes señalada, debe indicar en ésta **a lo menos** la denominación del producto (nombre de fantasía, nombre genérico y forma farmacéutica), número de serie, fecha de fabricación, fecha de vencimiento y Reg SAG N°. Además señalar que el resto de la información se encuentra en el estuche o inserto, según corresponda.
 - En forma excepcional y sólo para aquellos productos inmunológicos cuyo envase primario sea muy pequeño y que no permita incluir a lo menos la información señalada en el punto anterior, se podrá indicar **como mínimo** la denominación del producto, número de serie y fecha de vencimiento, ya sea en castellano o en inglés.
 - Cuando el producto inmunológico posea varias presentaciones cuyos tamaños de envases (primario y secundario) sean distintos, se debe

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

adjuntar como mínimo los rotulados gráficos de la mayor y menor presentación.

- En forma excepcional, aquellos productos inmunológicos importados, cuyo rótulado gráfico se desea armonizar según la guía "Rotulado de Productos Veterinarios" del Comité de las Américas de Medicamentos Veterinarios (CAMEVET), el Servicio puede dar conformidad a su contenido siempre y cuando éste no contravenga lo señalado en el Reglamento de Productos Farmacéuticos de Uso Exclusivamente Veterinario, Decreto del Ministerio de Agricultura N° 25 de 2005.

D. Rotulado aprobado en país de origen (Sólo para productos importados que se comercialicen en país de origen).

3.2.2. PARTE 2: CALIDAD

A. Descripción cuali-cuantitativa

A1. Fórmula cuali-cuantitativa completa

Debe señalar la cantidad de todas las sustancias activas, excipientes y adyuvantes presentes en el producto, referenciando los requisitos de calidad de cada componente, citando las Farmacopeas donde se describen o, en su defecto, la monografía interna correspondiente.

Si el producto inmunológico considera un diluyente, también se debe declarar su fórmula. Se debe expresar por dosis de administración, en unidades del sistema métrico decimal, como actividad biológica (expresada en Unidades Internacionales) u otras internacionalmente reconocidas.

Si el producto inmunológico debe ser reconstituido para su uso, la fórmula debe estar expresada tanto para el producto previo a su reconstitución, como para el producto una vez reconstituido.

Para cada sustancia activa se debe señalar:

- Nombre
- Identificación de la cepa (codificación establecida al momento de su selección como material antigénico), cuando corresponda
- Identificación del biotipo, serotipo o serovariedad, cuando corresponda.
- Cantidad: señalar el título, recuento, actividad biológica o potencia, mínima y máxima (para lo cual se debe señalar un rango); al momento de la liberación y a la expiración, cuando corresponda.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

Nombre de la sustancia	Cantidad/dosis	Referencia (Farmacopea o Monografía interna)
Sustancia(s) activa(s)		
Adyuvantes		
Excipientes		
Composición del diluyente (si corresponde)		

- La fórmula cuali-cuantitativa debe ser incluida en hoja aparte

A2. Descripción de los envases:

Se debe describir la naturaleza de cada componente del material de envase primario y secundario, método de cierre y de apertura, las especificaciones (Farmacopea u otras), presentaciones del producto y contenido de envases primarios incluidos en el envase secundario.

B. Descripción del método de fabricación

Debe incluir:

B1. Diagrama de flujo de la metodología de producción del producto inmunológico, mostrando cada etapa del proceso, desde las materias primas (producción de la sustancia activa) hasta el producto final (mezclado y envasado del producto en su envase primario). Se debe indicar además **el tamaño máximo de una serie normal**.

B2. Descripción detallada de cada uno de los pasos señalado en el diagrama de flujo anterior. Para el mezclado, incluir una tabla que indique la forma de cálculo de la cantidad de cada uno de los componentes de la formulación del producto inmunológico, en conformidad a la fórmula cuali-cuantitativa señalada en el punto 3.2.2.A.1.

B3. Adjuntar resultados de los estudios de cinética de inactivación y de otros estudios del proceso que sean relevantes.

C. Control de las materias primas (sustancias activas, excipientes, adyuvantes y material de envase).

C1. Materias primas contenidas en Farmacopeas: Para el establecimiento de especificaciones de calidad, se deberá utilizar las contenidas en Farmacopea.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

- Listar las materias primas contenidas en Farmacopeas.
- Incluir copia de las páginas correspondientes de la Farmacopea.
- Señalar para cada materia prima, la totalidad de los parámetros de calidad junto a sus respectivas especificaciones y citar las metodologías empleadas

Parámetro	Especificación	Referencia metodología
Parámetro 1		
Parámetro 2		

C2. Materias primas no contenidas en Farmacopeas:

- Listar las materias primas no contenidas en Farmacopeas.
- Señalar su descripción en forma monográfica, señalando:

C2.1 Materias primas de origen biológico:

- a) Nombre y código que identifica en forma precisa a la materia prima
- b) Certificados sanitarios, cuando corresponda
- c) Descripción de las siguientes particularidades:
 - Detalles sobre el origen.
 - Historia completa de los pasajes de todos los materiales semilla (células, virus, bacterias, otros).
 - Preparación y descripción del banco de semilla (madre, trabajo y producción) y banco de células (madre y trabajo).
 - Controles realizados a los bancos de semilla (madre, trabajo y producción): pureza, identidad, ausencia agentes extraños, etc.
 - Controles realizados a los bancos de células (madre, trabajo y producción): ausencia agentes extraños, identificación, cariotipo, capacidad tumorigénica, etc.
 - Condiciones de almacenamiento de los bancos de semilla y de células.
- d) Función.
- e) Descripción de los procesos relevantes en la obtención de las materias primas y sus controles: amplificación/cultivo, purificación, inactivación, etc.
- f) **Para vacunas producidas utilizando tecnología DNA recombinante:**
 - Origen de los materiales:

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

- Gen de interés: nombre, origen, estrategia de aislamiento, secuencia, etc.
- Plasmidio de interés: nombre, origen, características genéticas y moleculares, etc.
- Descripción de las cepas de partida o líneas celulares: nombre, origen, historia, identificación, características, contaminantes potenciales bacterianos o virales, etc.
- Preparación de la cepa de producción y/o línea celular:
 - Construcción del vector de expresión: nombre, origen, función del replicón, promotor, amplificador y otros elementos reguladores, genes usados para la selección, otras estructuras de lectura, modo de introducción en la cepa de producción.
 - Datos relevantes de la inserción, delección y/o clonación.
- Descripción de la cepa de producción y/o línea celular:
 - Propiedades biológicas de los diferentes elementos encontrados en la construcción final y detalles de los genes adicionales expresados; aparición del vector en la célula (integrada o extracromosomal); número de copias.
 - Demostración de que la construcción es realmente idéntica a la deseada.
- Banco de Células Transformadas:
 - Estabilidad: estudios de viabilidad y de mantenimiento del vector.
 - Identidad: análisis de características fenotípicas.
 - Ausencia de agentes contaminantes que sean potencialmente oncogénicos o infecciosos.
 - Potencialidad tumorigénica.
 - Conservación.
- Clonación y Expresión:
 - Caracterización de la célula hospedadora (célula o microorganismo que aun no contiene el vector): origen, fenotipo, genotipo y medios empleados para su cultivo.
 - Estrategia de clonación:
 - Origen y caracterización del gen.
 - Análisis de la secuencia nucleotidea del gen clonado, así como de las regiones flanqueadas de control del gen.
 - Construcción, genética y estructura completa del vector de expresión.
 - Caracterización del sistema hospedador–vector:

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

- Mecanismo de introducción del vector.
- Número de copias, situación física y grado de estabilidad del vector.
- Procedimiento utilizado para promover y controlar la expresión.
- Expresión controlada o constitutiva.
- Estabilidad genética:
 - Estabilidad de la construcción.
 - Estabilidad de la delección.
 - Estabilidad durante y hasta el máximo pasaje utilizado para la producción a escala comercial. Cuando se utilizan cultivos continuos para la producción, se debe demostrar la estabilidad genética bajo estas condiciones.
- Otra información relevante, dependiendo del tipo de producto y tecnología utilizada.

C2.2 Materias primas de origen no biológico:

- Nombre de la materia prima:
 - Nombre comercial.
 - Equivalente genérico.
- Descripción y función de la materia prima.
- Métodos de identificación.
- Pureza.
- Otros controles realizados.

C2.3 Medios de preparación propia:

- Materias primas para la preparación propia de medios.
- Composición cuantitativa del medio.
- Método de preparación, incluyendo procedimiento de esterilización y otros relevantes.
- Controles realizados a los medios de preparación propia.

C2.4 Material de envase (primario y secundario):

- Especificaciones y análisis de rutina, incluyendo copia de los certificados de análisis de rutina realizados sobre el material de envase del producto inmunológico que se desea registrar.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

D. Medidas específicas con respecto a la prevención de la transmisión de encefalopatías espongiformes animales

Incluir declaraciones y/o certificaciones que demuestren que el producto y sus materias primas han sido fabricados en conformidad a las recomendaciones para minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de encefalopatía espongiforme animal a través de los productos farmacéuticos, cuando se utilicen materias primas de origen animal, según corresponda.

E. Controles del producto en proceso

Para el desarrollo de los métodos de control del producto en proceso deben considerarse las monografías de Farmacopeas y otras referencias oficiales de acuerdo al tipo de producto inmunológico y forma farmacéutica. En su defecto, el fabricante debe desarrollar sus propios métodos.

E.1. Diagrama de los controles en proceso, señalando el código de identificación de los análisis y la etapa del proceso en la cual se realiza el control.

E.2. Descripción de los Controles. Para cada uno de ellos se debe señalar:

E.2.1. Título y código del análisis

E.2.2. Etapa en que se realiza y frecuencia del análisis.

E.2.3. Descripción completa del procedimiento del análisis.

E.2.4. Límites de aceptación de los resultados.

E.2.5. Resultados de los análisis realizados a **tres** series consecutivas (pilotos o comerciales). En el caso que se disponga de resultados de controles realizados a productos inmunológicos con mayor cantidad de sustancias activas, pueden adjuntarse los resultados de **tres series de dicho producto inmunológico y de una serie del producto inmunológico motivo de la solicitud.**

F. Controles del producto terminado.

Para el desarrollo de los métodos de control del producto terminado deben considerarse las monografías de Farmacopeas y otras referencias oficiales de acuerdo al tipo de producto inmunológico y forma farmacéutica. En su defecto, el fabricante debe desarrollar sus propios métodos, los cuales deben estar validados.

F1. Especificaciones del producto terminado.

Debe señalarse todos los análisis que se realizan en forma rutinaria para liberar cada serie o partida de fabricación, indicando el rango de aprobación para cada uno de ellos.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

Las especificaciones de calidad del producto terminado deben incluir nombre y firma del profesional responsable del laboratorio de origen. En el caso de productos importados, si éstas se encuentran en idioma inglés, debe adjuntar además una traducción fiel del documento al español, realizada por el/la DT de la empresa registrante e incluir ambos documentos (tanto el original como su traducción).

Parámetro	Especificación (Criterio de aceptación)	Método de análisis
Esterilidad bacteriana y fúngica		
Pureza		
Identidad		
Patógenos extraños		
Seguridad		
Potencia		
Parámetros físico - químicos		
Otros, según corresponda		

Esta información debe adjuntarse en hoja aparte.

F2. Metodología analítica

Deben ser descritos con el suficiente detalle para ser implementados por el laboratorio del Servicio. Para cada uno de ellos se debe señalar:

F 2.1. Título y código del análisis.

F 2.2. Descripción completa del procedimiento del análisis.

F 2.3. Límites de aceptación de los resultados.

F.2.4. Resultados de los análisis realizados a **tres** series consecutivas (pilotos o comerciales). En el caso que se disponga de resultados de controles realizados a productos inmunológicos con mayor cantidad de sustancias activas, pueden adjuntarse los resultados de **tres series de dicho producto inmunológico y de una serie del producto inmunológico motivo de la solicitud.**

Si el producto inmunológico tiene más de una vía de administración, los análisis de seguridad y potencia deberán realizarse utilizando la vía de administración más crítica.

G. Estabilidad del producto terminado.

Se debe sustentar el periodo de eficacia propuesto con los resultados de los controles del producto terminado realizados y referidos a potencia, parámetros físico-químicos y microbiológicos, en a lo menos **tres series** consecutivas (pilotos o comerciales), fabricados de acuerdo a la metodología descrita en el punto 3.2.2.B., a intervalos regulares y hasta tres meses posteriores al término

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

del periodo de eficacia propuesto. En el caso de productos liofilizados, se debe considerar la humedad residual del producto.

En el caso de productos liofilizados para los cuales se presenten estudios de estabilidad a temperatura de congelación (previo a la liofilización) y además a temperatura de refrigeración (post liofilización), la estabilidad total deberá corresponder a la suma de ambos periodos.

Adicionalmente, se debe adjuntar información respecto de la estabilidad de la(s) sustancia(s) activa(s), previo a la formulación, cuando corresponda.

El resultado de este estudio queda reflejado en el resumen de características del producto y en el rotulado gráfico, específicamente en el punto período de eficacia y fecha de vencimiento, respectivamente.

Los datos del estudio de estabilidad deben ser presentados con nombre y firma del profesional del laboratorio de origen, responsable de los resultados obtenidos.

En el caso de vacunas recombinantes, debe utilizar como referencia la guía armonizada vigente de la International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Products (VICH), para la realización de los estudios de estabilidad en productos biotecnológicos.

En todos los casos, se debe considerar el periodo de eficacia en las condiciones de almacenamiento indicadas en el rotulado, después de la reconstitución y/o primera apertura del envase o después de la dilución en el agua o incorporación en el alimento, según corresponda.

H. Otra información

Incluir información pertinente y disponible, que no haya sido cubierta en los puntos anteriores.

3.2.3. PARTE 3: INFORMACIÓN SOBRE SEGURIDAD Y RESIDUOS

Las pruebas de seguridad se deben realizar en cada una de las especies de destino o en animales de laboratorio, utilizando animales de la mínima edad o peso recomendado, aplicando la dosis recomendada, dosis repetida o sobredosis, según corresponda y con a lo menos 1 serie piloto o comercial del producto. La serie deberá estar formulada con la **máxima cantidad o título**

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

permitido al momento de la liberación. En el caso de vacunas vivas, las pruebas deben realizarse con el producto fabricado con el **pasaje menos atenuado**. En todos estos casos, el producto estudiado debe fabricarse con la metodología descrita en el punto 3.2.2.B.

Se debe realizar los estudios para cada vía de administración recomendada. Si una de las vías de administración recomendada ha demostrado ser aquella que produce los efectos más severos, se puede realizar los estudios ensayando sólo aquella vía.

Si el producto se recomienda para ser utilizada en varias especies, edad, sexo y subcategoría, los estudios se pueden realizar utilizando sólo la especie, edad, sexo y subcategoría más sensible.

A. Pruebas en condiciones controladas, en las especies de destino o animales de laboratorio.

La información sobre las pruebas de seguridad, en condiciones controladas, en las especies de destino o animales de laboratorio, debe presentarse como trabajo científico, incluyendo a lo menos: título, código asignado, introducción, fecha de inicio y término, nombre y firma de las personas involucradas, resumen, materiales y métodos, resultados, discusión y conclusiones.

Para su realización se recomienda la aplicación las Buenas Prácticas de Laboratorio de la Organization for Economic Cooperation and Development (OECD).

Los parámetros esenciales a ser evaluados corresponden a las reacciones locales y sistémicas (incluyendo las reacciones en el sitio de aplicación y su resolución) y la observación clínica de los animales vacunados. Se debe evaluar además los efectos reproductivos, cuando corresponda.

Debe presentarse los siguientes estudios, según corresponda:

- A.1. Seguridad de la administración de una dosis.
- A.2. Seguridad de la administración repetida de una dosis, sólo para aquellos productos que requieran una dosis de refuerzo posterior a la vacunación primaria. Por conveniencia, la segunda vacunación se realiza en un intervalo de a lo menos 14 días.
- A.3. Seguridad sobre la función reproductiva (animales reproductores, gestantes, en lactancia y en postura).
- A.4. Requisitos especiales para productos que contengan sustancias activas vivas:
 - A.4.1. Seguridad de la administración de una sobredosis (10 veces la dosis recomendada).

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

- A.4.2. Estudios de diseminación, persistencia, transmisión horizontal y vertical de la cepa vaccinal.
- A.4.3. Estudios de reversión de la virulencia de vacunas atenuadas.
- A.5. Estudios de residuos, en el caso de productos inmunológicos destinados a especies de abasto y que sean formulados con agentes vivos que correspondan a zoonosis o con adyuvantes cuya inocuidad no haya sido establecida.
- A.6. Interacciones con otros productos.

B. Pruebas en condiciones productivas o de campo

Los resultados obtenidos en los estudios de laboratorio deben complementarse y corroborarse con datos procedentes de estudios realizados en condiciones productivas o de campo, realizados en un número estadísticamente representativo de animales.

Los estudios de campo están diseñados para demostrar la seguridad en las condiciones normales de uso de los productos y para detectar reacciones inesperadas, que pueden no haberse observado en los estudios de laboratorio. Los animales en estudio deben representar todas las edades y prácticas productivas para los que está indicado el producto. Se debe considerar la determinación de reacciones locales, sistémicas y el efecto de la vacunación sobre los parámetros productivos.

C. Evaluación del riesgo ambiental

El estudio de la ecotoxicidad de un producto inmunológico tiene como objeto evaluar los efectos nocivos para el medio ambiente que puede provocar el uso del producto y definir las medidas que sean necesarias para reducir el riesgo.

Se debe adjuntar antecedentes bibliográficos o referidos a estudios efectuados de evaluación de riesgo ambiental, basado en la metodología VICH vigente, para lo cual la empresa registrante debe presentar un **análisis** de la información del riesgo ambiental, señalando las citas bibliográficas y anexando copias de los trabajos completos o antecedentes bibliográficos, según corresponda.

En casos excepcionales y dependiendo del tipo de producto inmunológico, se deberá adjuntar estudios de impacto ambiental realizados en condiciones nacionales.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

3.2.4. PARTE 4: INFORMACIÓN SOBRE EFICACIA

La eficacia del producto debe demostrarse para cada indicación de uso propuesta, con la dosis recomendada y con a lo menos 1 serie piloto o comercial del producto. La serie deberá estar formulada con la **mínima cantidad o título permitido al momento de la liberación**, dentro del rango especificado.

Los ensayos deben realizarse en cada especie de destino y subcategoría (si corresponde) y utilizando cada una de las vías de administración recomendadas.

En el caso de productos que contengan sustancia(s) activa(s) viva(s), la serie deberá estar formulada con el **pasaje más atenuado**.

En el caso de productos combinados, la eficacia debe demostrarse para cada uno de los componentes y con el producto formulado con el total de sustancias activas. Excepcionalmente, puede demostrarse la eficacia mediante estudios realizados para cada fracción antigénica por separado, siempre que se adjunten estudios de compatibilidad de los componentes y se demuestre la ausencia de interferencia excesiva.

En todos los casos, el producto estudiado debe ser fabricado de acuerdo a la metodología descrita en el punto 3.2.2.B.

Los estudios de eficacia realizados con productos combinados pueden aceptarse para demostrar la eficacia de productos con menor número de sustancias activas.

Para la realización de las pruebas de eficacia se recomienda la aplicación de la guía armonizada VICH sobre "Buenas Prácticas Clínicas" y las guías de referencia para cada tipo de producto señaladas en el sitio web del Servicio, sección registros y autorizaciones/medicamentos para uso veterinario.

A. Pruebas en en condiciones controladas o de laboratorio

Las pruebas de eficacia, se deben realizar utilizando un modelo vacunación – desafío. El desafío debe ser aquel, que simule en la mejor forma posible la infección natural (cantidad de microorganismo y vía de administración), utilizando cepas obtenidas de aislamientos diferentes a las contenidas en el producto inmunológico (cepas heterólogas), considerando grupos de animales vacunados y controles no tratados.

Debe presentarse los siguientes estudios, según corresponda:

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

- A.1. Estudios de protección de la dosis mínima.
- A.2. Estudios de protección de la progenie, cuando corresponda.
- A.3. Estudios de protección frente a la presencia de anticuerpos maternos, cuando corresponda.
- A.4. Estudios de duración de inmunidad, cuando corresponda.
- A.5. Estudios de compatibilidad inmunológica, para el caso de productos formulados con más de una sustancia activa, de manera de demostrar que no hay interferencia entre las sustancias activas individuales, es decir que una sustancia activa no cause una disminución en la respuesta inmunológica protectora de la otra.
- A.6. Estudios de correlación entre potencia y eficacia, cuando corresponda.
- A.7. Estudios de correlación entre serología y protección, cuando corresponda.
- A.8. Actividad viricida o bactericida: cuando una fracción inactivada líquida se utilice como diluyente para una fracción viva liofilizada, se debe determinar si existe reducción de la viabilidad de la sustancia activa viva, cuando corresponda.

La información sobre las pruebas se debe presentarse como trabajo científico, incluyendo a lo menos: título, código asignado, introducción, fecha de inicio y término, nombre y firma de las personas involucradas, resumen, materiales y métodos, resultados, discusión y conclusiones.

B. Pruebas en condiciones productivas o de campo

Los resultados obtenidos en los estudios de laboratorio deben complementarse y corroborarse con datos procedentes de estudios realizados en condiciones productivas o de campo, realizados en un número estadísticamente representativo de animales, incluyendo animales vacunados y controles no tratados. En casos excepcionales y justificados, se puede aceptar estudios sin este último grupo.

Los estudios de campo están diseñados para demostrar la eficacia en las condiciones normales de uso de los productos. Los animales en estudio deben representar todas las edades y prácticas productivas para los que está indicado el producto.

Para realizar en el país ensayos clínicos en condiciones productivas o de campo, se debe solicitar, previo a la presentación de la solicitud de registro, una autorización al Servicio, en conformidad con lo dispuesto en el Decreto del Ministerio de Agricultura N° 25 de 2005, artículos 43 al 45.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

3.2.5. PARTE 5: BIBLIOGRAFÍA

Incluir información científica pertinente y disponible, que no haya sido cubierta en los puntos anteriores. Debe incluir, en este punto, una lista con las referencias bibliográficas que anexa.

3.2.6. OTROS ANTECEDENTES

En forma excepcional, el Servicio se reserva el derecho de solicitar antecedentes complementarios a los señalados en las partes precedentes, cuando posterior a la evaluación del ER, no ha sido posible resolver en base a los antecedentes presentados.

3.3. Tramitación de la Solicitud

- a) Una vez enviada la solicitud mediante el sistema informático, el solicitante tiene un plazo de diez (10) días hábiles para presentar los antecedentes legales en formato papel y las muestras, en la secretaría del SRMV, de lunes a viernes y en el horario de atención de público.
- b) Se emite una Solicitud de Prestación de Servicios y Notificación de Cobro por concepto de tarifa de inscripción en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos de uso Exclusivamente Veterinario, Etapa I, de acuerdo al sistema tarifario vigente (publicada en el sitio web del Servicio) el cual se entrega al solicitante, al/a la DT o a un/a representante.
- c) Posterior al pago de la tarifa de inscripción en la Tesorería del Servicio, se debe presentar la boleta correspondiente al/a la secretario/a del SRMV, el/la cual ingresa el ER y las muestras a la etapa de verificación.

3.4. Verificación del expediente de registro.

- a) Los/las profesionales del SRMV tienen un plazo de diez (10) días hábiles para realizar la verificación del ER.
- b) Si la verificación documental no es conforme, se **rechaza** la solicitud de registro, de acuerdo a lo señalado en el punto 3.8.
- c) Si el resultado de la verificación documental es conforme, se emite una Solicitud de Prestación de Servicios y Notificación de Cobro por concepto

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

de tarifa de inscripción en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos de Uso Exclusivamente Veterinario, Etapa II, según se trate de un producto nuevo o similar y del acuerdo al sistema tarifario vigente (publicada en el sitio web del Servicio), el cual se entrega al solicitante, al/a la DT o a un/a representante.

- d) Posterior al pago de la tarifa de inscripción Etapa II en la tesorería del Servicio, se debe presentar en la secretaría del SRMV la boleta correspondiente.

3.5. Evaluación del Expediente de Registro

- a) Los/las profesionales del SRMV evalúan que la información contenida en el ER se encuentre en conformidad a los requisitos legales y técnicos establecidos en el punto 3.2 del presente documento.
- b) Si durante el proceso de evaluación, se detecta que los antecedentes presentados son correctos, se resuelve favorablemente la solicitud, aprobando el registro del producto, de acuerdo a lo señalado en el punto 3.7
- c) Si durante el proceso de evaluación, se detecta que los antecedentes presentados son técnicamente incorrectos, se rechaza la solicitud de registro de acuerdo a lo señalado en el punto 3.8.
- d) Si durante el proceso de evaluación, se considera que los antecedentes presentados son técnicamente conformes, pero es necesario precisar ciertos aspectos, se solicitan antecedentes complementarios y/o adicionales por **única vez**, a través del sistema informático.
- e) El solicitante debe responder en un **plazo máximo de 15 días hábiles**, proponiendo un plazo para presentar los antecedentes solicitados. Lo anterior se podrá complementar con una reunión técnica.
- f) El plazo propuesto podrá ser ratificado o modificado por el SRMV
- g) El solicitante podrá pedir oportunamente y por única vez prórroga del plazo acordado.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

- h) A los **30 días hábiles** de vencido el plazo inicialmente otorgado o la prórroga del mismo, se comunica mediante carta que debe dar respuesta en **7 días hábiles** a la totalidad de los antecedentes solicitado o de lo contrario se entiende que desiste del trámite. En este último caso, se comunica el abandono del proceso a través de una Resolución, devolviéndose los antecedentes legales presentados, junto con una copia del documento Recepción/Devolución de Antecedentes (F-RIS-RAI-PP-007).
- i) El SRMV dispone de 9 meses para pronunciarse respecto del registro, contados a partir de la fecha de ingreso del ER de acuerdo a lo señalado en el punto 3.4.d).
- j) El plazo que demore el solicitante en responder, no será considerado en el tiempo de respuesta señalado en el punto anterior.

3.6. Evaluación de los antecedentes complementarios y/o adicionales

- a) Si el resultado de la evaluación de los antecedentes es correcta se resuelve favorablemente la solicitud, aprobando el registro del producto, de acuerdo a lo señalado en el punto 3.7
- b) Si el resultado de la evaluación es incorrecta o inconsistente, se rechaza la solicitud de registro de acuerdo a lo señalado en el punto 3.8.
- c) Excepcionalmente, se podrá solicitar nuevos antecedentes complementarios, cuando fuese necesario para resolver la solicitud presentada, a través del sistema informático.

3.7. Aprobación del registro

- a) Si el resultado de la evaluación de los antecedentes del ER es favorable, el producto farmacológico se registra por un plazo de 8 años (renovables al final de este período), mediante una Resolución de Registro emitida por el/la JDPP, la cual se notifica al solicitante a través de un Acta de Notificación Aprobación/Rechazo Registro (F-RIS-RAI-PP-021), anexando a ésta una copia de la Resolución de Aprobación del registro y los siguientes documentos (con fecha y timbre correspondiente):
- Fórmula cuali-cuantitativa.
 - Especificación del producto terminado.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

- Resumen de características del producto.
 - Rotulado gráfico (puede ser proyecto o arte definitivo).
- b) Una vez recibidos los documentos anteriormente señalados, el solicitante, el/la DT o un/a representante, debe firmar la recepción de la Resolución en el “Libro de entrega de Resoluciones”
- c) Las condiciones de aprobación del registro del producto inmunológico quedan establecidas en la respectiva Resolución de Registro y sus anexos (fórmula cuali-cuantitativa, especificaciones del producto terminado, resumen de características y rotulado gráfico), las cuales son objeto de fiscalización por parte del Servicio.

3.8. Rechazo del registro.

- a) Si el resultado de la verificación documental es no conforme o el resultado de la evaluación de antecedentes del ER es insatisfactoria, se rechaza la solicitud de registro mediante Resolución, emitida por el/la JDPP, se notifica al solicitante a través de un Acta de Notificación Aprobación/Rechazo Registro (F-RIS-RAI-PP-021), anexándose a ésta los siguientes documentos:
- Copia de la Resolución de Rechazo del registro
 - Antecedentes legales
 - Muestras, cuando corresponda
 - Copia del documento Recepción/Devolución de Antecedentes (F-RIS-RAI-PP-007)
- b) Una vez recibidos los documentos anteriormente señalados, el/la DT o un/a representante de la empresa registrante, debe firmar la recepción de la resolución en el “Libro de entrega de Resoluciones”

3.9. Desistimiento de la solicitud de registro.

- a) Si el solicitante desiste por escrito del requerimiento del registro, el/la JDPP emite una Resolución de desistimiento, cerrándose el proceso, la cual se entrega al interesado, junto con los siguientes documentos:
- Copia de la Resolución de desistimiento.
 - Antecedentes legales
 - Muestras, cuando corresponda
 - Copia del documento Recepción/Devolución de Antecedentes (F-RIS-RAI-PP-007)

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DE UN
PRODUCTO INMUNOLÓGICO

- b) Una vez recibidos los documentos anteriormente señalados, el solicitante, el/la DT o un/a representante, debe firmar la recepción de la Resolución en el “Libro de entrega de Resoluciones” .