



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

N-PERC-001

Fecha: 02/12/08

Revisión: 0

Página 1 de 36

NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Documento Aprobado por el Consejo del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", en Sesión N° 36/2008 de fecha 09/12/08, según Punto de Cuenta N° .

Dr. Jesús Querales Castillo



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

N-PERC-001

Fecha: 02/12/08

Revisión: 0

Página 2 de 36

NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Control de Revisiones						
Revisión	Fecha	Página(s)	Descripción	Elaborado	Revisado	Aprobado
0	02/12/08	36	Emisión del documento	María T. Ibarz	Freddy Pérez	Jesús Querales
1						
2						
3						
4						
5						



**NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y
CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS**

INDICE

TITULO		PAG.
I	De las Definiciones y Clasificaciones.	3
II	Del Registro Sanitario:	8
	Capítulo I: De la Información General.	9
	Capítulo II: De los Requisitos y Anexos para el Registro Sanitario.	10
	Capítulo III: De los Faltantes Relacionados con el Proceso de Registro Sanitario.	11
	Capítulo IV: Del Contenido del Oficio de Aprobación de Registro Sanitario de Productos Biológicos.	12
	Capítulo V: Condiciones de Comercialización del Producto Biológico.	13
III	Del Registro Sanitario de Productos Precalificados por la OPS/OMS.	14
IV	Del Nombre de los Productos Biológicos.	14
V	De los Textos de Etiqueta, Empaque y Prospecto.	18
	Capítulo VI: De los Requisitos Especiales de Textos según el tipo de Producto Biológico.	22
VI	De los Productos Biológicos con Prescripción Facultativa.	23
VII	De los Productos Biológicos sin Prescripción Facultativa.	24
VIII	De los Cambios y Modificaciones del Registro Sanitario de Productos Biológicos.	24



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

N-PERC-001

Fecha: 02/12/08

Revisión: 0

Página 4 de 36

NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

IX	De la Comercialización de un Producto Biológico Registrado.	26
X	Del Control y Liberación de Lotes de Productos Biológicos Registrados.	27
XI	De la Renovación del Registro Sanitario de Productos Biológicos.	31
XII	De la Autorización de Ensayos Clínicos para Productos Biológicos.	32
XIII	De las Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Biológicos.	34
XIV	De la Farmacovigilancia de Productos Biológicos.	35
XV	De los Productos Biológicos Sin Registro Sanitario.	36
XVI	De los Productos Biológicos Categoría Productos de Servicio.	37



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

TÍTULO I DE LAS DEFINICIONES Y CLASIFICACIONES

ARTÍCULO 1: A los fines de la presente norma, se establecen las siguientes definiciones:

a. Producto Biológico: Todo medicamento obtenido mediante procesos biotecnológicos y que requiere para su expendio el Registro Sanitario correspondiente.

b. Proceso Biotecnológico: Tecnología que emplea seres vivos para la obtención de principios activos, derivados del organismo empleado o mediante manipulaciones genéticas (ADN recombinante).

c. Clasificación de los Productos Biológicos: Los productos biológicos serán clasificados considerando tres grupos principales, Vacunas, Hemoderivados y Afines y los Productos Biológicos Terapéuticos.

d. Vacuna: Producto biológico compuesto por uno o varios agentes infecciosos o sus derivados, destinado a estimular una respuesta inmunológica activa.

e. Tipos de vacuna:

- I. **Vacuna Monovalente:** Es aquella que contiene un sólo elemento antigénico. Ejemplo Vacuna Contra Sarampión.



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

- II. **Vacuna Polivalente:** Contienen distintos tipos de una especie antigénica. Ejemplo: Vacuna Contra Meningococo B y C
- III. **Vacuna Combinada:** Asociación de varios elementos antigénicos, que pueden ser obtenidos por diferentes tecnologías. Ejemplo: Vacuna Pentavalente contra Difteria, Tétanos, Tosferina, Polio y Hepatitis B recombinante.
- IV. **Vacuna Recombinante:** Obtenida por tecnología del ADN recombinante. Ejemplo Vacuna contra Hepatitis B recombinante.
- V. **Vacuna Sintética:** Aquella cuyo Antígeno fue obtenido por síntesis química.
- VI. **Otros:** Cualquier otra vacuna que no pueda ser clasificada en ninguno de los grupos anteriores.

f. Hemoderivados: Son aquellos productos biológicos derivados de la sangre.

g. Afines: Aquellos productos obtenidos a partir de secreciones o partes humanas o animales, tales como: hormonas de origen urinario, gelatina, colágeno, etc.

h. Clasificación de los Hemoderivados y Afines: Se considerarán como Homólogos o Heterólogos según su origen.

i. Hemoderivados y Afines Homólogos: Derivados sanguíneos o Afines cuyo origen sea humano.

j. Hemoderivados y Afines Heterólogos: Derivados sanguíneos o Afines cuyo origen sea animal.



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

k. Producto Biológico Terapéutico: Aquellos productos biológicos cuyos principios activos obtenidos mediante procesos biotecnológicos convencionales que no implican manipulación genética, como por ejemplo, obtención de enzimas mediante cultivo de *E.coli*, o los obtenidos aplicando técnicas de manipulación genética y que son diferentes a vacunas, hemoderivados y afines, como los productos biológicos recombinantes, los anticuerpos monoclonales y tecnologías similares.

l. Producto Biológico Recombinante: Aquel medicamento obtenido mediante la aplicación de la técnica del ADN recombinante, como por ejemplo interferones, interleuquinas, insulina, entre otros.

m. Anticuerpo Monoclonal: Población de moléculas de anticuerpos, que consecuentemente, poseen la misma especificidad, diseñados contra un antígeno en particular, mediante manipulación Celular y/o técnicas de Ingeniería Genética.

n. Vacuna Precalificada: Vacuna que ha cumplido satisfactoriamente, con el proceso de reconocimiento de los requisitos de calidad, seguridad y eficacia, establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el suministro al Fondo de las Naciones Unidas. Concepto extensible a Productos Biológicos en general, *si aplica*.

ñ. Categorías de Productos Biológicos con fines del Registro Sanitario:

l. Producto Nuevo A₁: Se considera en esta categoría al producto que contiene un principio activo o combinación de principios activos, que no se encuentren aprobados en Venezuela, o estando aprobados sean



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

elaborados mediante el uso de nuevas tecnologías; así como también, aquel producto que contenga en su formulación excipientes (adyuvantes, estabilizantes, preservativos, entre otros), no aprobado(s) en Venezuela para Productos Biológicos.

II. **Producto Nuevo A₂**: Producto biológico cuyo principio activo o combinación de principios activos ya se encuentran registrados en el país, pero la solicitud corresponde a un laboratorio fabricante diferente al del producto aprobado.

III. **Producto Nuevo B₁**: Producto elaborado por un determinado laboratorio, ya registrado en el país que corresponda a una nueva forma farmacéutica, vía de administración, concentración o indicación en población pediátrica.

IV. **Producto Nuevo B₂**: Producto elaborado por un determinado laboratorio, ya registrado en el país que corresponda a una presentación con sistema envase-cierre diferente.

V. **Producto Conocido**: Producto aprobado en Venezuela, que sea elaborado por el mismo Laboratorio Fabricante y que vaya a ser comercializado, bajo las mismas condiciones, por una casa de representación diferente.



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

o. Renovación del Registro Sanitario: Trámite para mantener vigente el Registro Sanitario de un producto, otorgado a los titulares del mismo, por un nuevo período de 5 años, previa evaluación de los antecedentes legales y técnicos del producto.

p. Medicamento de Servicio: Todo producto autorizado por el Ministerio del Poder Popular para la Salud para su utilización en el país, sin el requisito de Registro Sanitario e indicado para el tratamiento de condiciones patológicas raras, o de muy baja incidencia en el medio, o que responden a circunstancias sanitarias y epidemiológicas especiales y para las cuales no existen disponibles localmente alternativas comparables.

q. Problemas de Calidad: Problemas generados durante las distintas etapas de comercialización del producto (transporte, almacenamiento, distribución, dispensación, incluyendo su administración al paciente).

r. Desvíos de Calidad: Fallas generadas durante el proceso de fabricación del producto.

s. Laboratorio Acondicionador: Laboratorio encargado del proceso de etiquetado del envase primario y/o empaque del producto final.

t. Farmacovigilancia activa: Es un sistema de vigilancia farmacológica post-comercialización que planea el seguimiento de todos los eventos adversos habidos por la utilización de un medicamento en la población, a través de la recolección y análisis de la totalidad de los reportes que se puedan generar durante su uso, a fin de calificar el riesgo de uso, y así ampliar el conocimiento de su perfil de seguridad, iniciado en su vigilancia pre-comercialización.



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

u. Productos de Uso Compasivo: Es la utilización, en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico, de productos en fase de investigación clínica o también la utilización de especialidades farmacéuticas para indicaciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico, bajo su exclusiva responsabilidad, considera indispensable su utilización.

v. Medicamentos para el tratamiento de enfermedades huérfanas: Según OMS, dicese de los principios activos potenciales en los cuales no existe interés de parte de los laboratorios productores para su desarrollo como medicamento ya que dicho desarrollo no presenta un incentivo económico, a pesar de que pueden satisfacer necesidades de salud.

w. Fondo Estratégico: Es un mecanismo creado por la Organización Panamericana de la Salud para facilitar la adquisición de suministros estratégicos de salud pública en los distintos Estados Miembros. Por medio de un sistema de compras al por mayor que permite la adquisición continua de suministros estratégicos de salud de calidad a bajo costo.

x. Fondo Rotatorio: Es un mecanismo financiero que permite a los países miembros, emplear un fondo común para la compra de vacunas y jeringas aprobadas por la OPS/OMS y dentro de un lapso de tiempo determinado, se procede al reembolso del costo de la compra efectuada.



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

TÍTULO II

DEL REGISTRO SANITARIO DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

CAPÍTULO I DE LA INFORMACIÓN GENERAL

ARTÍCULO 2: Todo producto biológico será considerado para su Registro Sanitario como un producto nuevo.

Se exceptúan aquellos productos de categoría B y C.

ARTÍCULO 3: Por cada tipo de sistema envase-cierre, forma farmacéutica y/o concentración, se efectuará una Solicitud de Registro Sanitario. Igualmente, serán motivo de registro individual, los biológicos destinados a una población particular como por ejemplo, pediátrica.

ARTÍCULO 4: Cuando sea requerido por la División de Control Nacional de Productos Biológicos, para la evaluación, el análisis y/o implementación de técnicas analíticas, el Representante del producto deberá suministrar la capacitación y reactivos necesarios, además de las muestras y patrones.

ARTÍCULO 5: Para atender una situación de emergencia epidemiológica, se otorgará prioridad de evaluación de Registro Sanitario del producto biológico y los requisitos a cumplir, de carácter legal, farmacéutico y clínico, serán determinados según el caso.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

N-PERC-001

Fecha: 02/12/08

Revisión: 0

Página 12 de 36

NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ARTÍCULO 6: Durante la evaluación del Registro Sanitario de un Producto Biológico con impacto epidemiológico se establecerán los estudios epidemiológicos requeridos y condiciones de aprobación de acuerdo a las estrategias y lineamientos del Ministerio del Poder Popular para la Salud.

ARTÍCULO 7: Hasta tanto no se cumpla con todos los requisitos legales, farmacéuticos y clínicos, no se otorgará el Registro Sanitario del producto.

CAPÍTULO II

DE LOS REQUISITOS Y ANEXOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ARTÍCULO 8: Los requisitos y anexos para el Registro Sanitario dependerán del tipo de Producto Biológico, según la clasificación establecida en el Artículo 1 de la presente Norma.

ARTÍCULO 9: Los requisitos y anexos se encuentran especificados en los Formularios e Instructivos vigentes, para la Solicitud de Registro Sanitario de Productos Biológicos.



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

CAPÍTULO III

DE LOS FALTANTES RELACIONADOS CON EL PROCESO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ARTÍCULO 10: Una vez admitida la Solicitud de Registro Sanitario de un Producto Biológico, la información, anexos y/o reactivos faltantes o requeridos para continuar su evaluación, serán solicitados al Patrocinante mediante oficio(s).

ARTÍCULO 11: Se consideran tres (3) tipos de oficios de faltantes dependiendo del tipo de información que genere su emisión.

- a. Farmacéutica, que incluirá además la información legal.
- b. Analítica, concerniente al análisis del producto.
- c. Clínica que incluirá además, la información de tipo Pre-Clínico.

ARTÍCULO 12: El proceso de evaluación se iniciará, al recibir respuesta que cumpla con todo lo solicitado en el oficio de faltante y a partir de ese momento, se contará el tiempo de evaluación respectivo.

ARTÍCULO 13: El Patrocinante debe remitir la respuesta al oficio de faltantes respectivo, una vez que disponga de todos los recaudos solicitados.

ARTÍCULO 14: Cada oficio de faltantes debe ser respondido de forma particular y la comunicación mediante la cual se remiten los recaudos solicitados, debe hacer mención al número y tipo de oficio al cual se está dando respuesta.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

N-PERC-001

Fecha: 02/12/08

Revisión: 0

Página 14 de 36

NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ARTÍCULO 15: Para la respuesta al oficio de faltantes se otorgará un plazo de hasta 6 meses, prorrogable por 3 meses a solicitud por escrito del Patrocinante, debidamente justificada.

ARTÍCULO 16: Una vez finalizado el plazo y/o prórroga otorgada para la remisión de los recaudos faltantes, en caso de no recibir respuesta, la Solicitud de Registro Sanitario será desincorporada.

ARTÍCULO 17: Podrá efectuarse una nueva Solicitud de Registro Sanitario, una vez que disponga de todos los recaudos requeridos.

CAPÍTULO IV DEL CONTENIDO DEL OFICIO DE APROBACIÓN DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ARTÍCULO 18: En el oficio de Aprobación del Registro Sanitario de un Producto Biológico, además de la información legal y técnica del producto, quedará asentado el nombre de (los) fabricantes de principio(s) activo(s), fabricante(s) de producto final y acondicionador (es) aprobado(s) por este Despacho.



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

CAPÍTULO V CONDICIONES DE COMERCIALIZACIÓN DEL PRODUCTO BIOLÓGICO

ARTÍCULO 19: En el caso de Productos Biológicos, el Registro Sanitario debe cumplir con las siguientes condiciones para su comercialización:

- a. Período de vigencia.
- b. Indicaciones.
- c. Advertencias.
- d. Reporte de eventos supuestamente atribuidos a la inmunización y vacunación, reacciones adversas.
- e. Textos.
- f. Notificación de los dos primeros lotes de comercialización, para la captación de muestras respectivas.
- g. Notificación y remisión de recaudos correspondientes, en caso de productos biológicos que deban cumplir con el requisito de liberación lote a lote.
- h. Actualización del Certificado de Producto Farmacéutico correspondiente o en su defecto, el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura y Certificado de Libre Venta. En un período no mayor a tres (3) meses posteriores al vencimiento del Certificado de Producto Farmacéutico, debe remitir el sustituto actualizado. En caso de no poder cumplir con este plazo deberá ser notificado y solicitar la prórroga correspondiente.



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

- i. Notificación y/o solicitud de la autorización respectiva según el caso, para toda modificación que sufra el producto durante la etapa de comercialización.

TÍTULO III DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PRECALIFICADOS POR LA ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD Y/U ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OPS/OMS)

ARTÍCULO 20: Los Productos Biológicos precalificados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y/u Organización Mundial de la Salud (OMS), son suministrados a través del Fondo Rotatorio de las Naciones Unidas, en caso de Vacunas, y a través del Fondo estratégico en caso de Medicamentos, específicamente en la Región de las Américas, por el Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), para su utilización por los Programas Nacionales del Ministerio del Poder Popular para la Salud.

ARTÍCULO 21: A los productos biológicos precalificados suministrados por el Fondo de las Naciones Unidas, se les asignará un número de Registro Sanitario diferente a los productos biológicos comercializados en el país, para su diferenciación. Esta numeración estará integrada por las letras **PB** de producto biológico, guión, **P** por precalificado **número consecutivo respectivo**.



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ARTÍCULO 22: Cuando el producto tenga Registro Sanitario en el país, se le otorgará un nuevo Registro Sanitario con la categoría respectiva, para su diferenciación del producto comercializado.

ARTÍCULO 23: Para estos productos actúa como Representante la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y toda solicitud de información, notificación de eventos adversos y desviaciones de la calidad serán tratados con la OPS.

ARTÍCULO 24: Los recaudos para el Registro Sanitario de Productos Precalificados se encuentran especificados en los Formularios e Instructivos vigentes.

ARTÍCULO 25: En el oficio de Registro Sanitario, se hará constar que tiene la categoría de producto precalificado por la OPS/OMS y que será suministrado al Programa de Salud correspondiente del Ministerio del Poder Popular para Salud.

ARTÍCULO 26: Se adoptarán los textos de etiqueta, empaque y prospecto del producto precalificado por la OPS/OMS. Cuando se considere pertinente las observaciones, serán canalizadas a través de la Organización Panamericana de la Salud.

ARTÍCULO 27: La liberación de lote, cuando corresponda, será solicitada por el Programa de Salud correspondiente del Ministerio del Poder Popular para Salud.

ARTÍCULO 28: Si el producto registrado bajo esta categoría, va a ser comercializado en el país, deberá solicitarse el Registro Sanitario respectivo y contar con la Casa de Representación y Farmacéutico Patrocinante correspondiente.



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ARTÍCULO 29: Se exceptúa del cumplimiento del Registro Sanitario, a los productos precalificados que sean suministrados por el Fondo Rotatorio de las Naciones Unidas, para atender una necesidad específica del país en cuyo caso deberán cumplir con el procedimiento de Liberación de Lote y Control, antes de su utilización. La solicitud de liberación y control será efectuada por el Programa de Salud respectivo del Ministerio del Poder Popular para Salud.

TÍTULO IV DEL NOMBRE DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ARTÍCULO 30: El nombre asignado en el Oficio de Registro Sanitario del producto biológico, estará conformado por:

- a. Nombre comercial o de fantasía, en caso de solicitarlo y ser aprobado por la Autoridad Reguladora.
- b. Nombre genérico o denominación común internacional.
- c. Concentración, cuando aplique.
- d. Forma farmacéutica.

ARTÍCULO 31: Todo producto biológico de uso pediátrico, deberá incluir en el nombre la frase "Uso Pediátrico".

ARTÍCULO 32: Para los Productos Biológicos envasados en Jeringa Prellenada, después de la forma farmacéutica se añadirá la frase "Jeringa Prellenada".

ARTÍCULO 33: Cuando se requiera, a fin de diferenciar el sistema envase-cierre a registrar, se colocara luego de la forma farmacéutica la descripción del mismo.



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ARTÍCULO 33: En caso de vacunas sólo se declarará la concentración del antígeno en el nombre del producto, cuando se requiera para diferenciar presentaciones para población pediátrica y adulta.

ARTÍCULO 34: Para vacunas que se combinan al momento de su administración, el nombre genérico estará integrado por los nombres individuales de las vacunas que la conforman, como por ejemplo: Vacuna contra Difteria, Tétanos y Tosferina y Vacuna contra Haemophilus influenzae tipo b.

ARTÍCULO 35: Para Derivados Sanguíneos y Afines en el nombre genérico deberá incluirse el origen. Ejemplo Albúmina Humana.

TÍTULO V DE LOS TEXTOS DE ETIQUETA, EMPAQUE Y PROSPECTO

ARTÍCULO 36: Los textos de etiqueta, empaque y prospecto deberán cumplir con lo establecido en las Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, según aplique, y además con lo descrito en este Título, de acuerdo al tipo de producto biológico.

ARTÍCULO 37: El producto registrado sólo podrá ser comercializado en el país, con los textos aprobados por este Despacho.



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ARTÍCULO 38: Cuando el producto sea comercializado con textos no aprobados, se prohibirá su comercialización durante 6 meses. En caso de reiterar el incumplimiento, se revocará el Registro Sanitario.

ARTÍCULO 39: La etiqueta del envase primario debe contener como mínimo la siguiente información, según aplique de acuerdo al tamaño y espacio disponible:

- a. Nombre comercial.
- b. Nombre genérico o Denominación común Internacional.
- c. Forma Farmacéutica.
- d. Concentración, potencia o título viral.
- e. Contenido/volumen.
- f. Volumen/dosis.
- g. Numero de dosis por vial (para presentación multidosis).
- h. Vía de administración.
- i. Temperatura de almacenamiento (Cuando el tamaño del envase lo permita).
- j. Advertencias.
- k. Número de Lote.
- l. Fecha de vencimiento.
- m. Fabricante.
- n. Número de Registro Sanitario (Cuando el tamaño del envase lo permita).

ARTÍCULO 40: La etiqueta del envase secundario debe tener como mínimo la información indicada a continuación:

- a. Nombre comercial.
- b. Nombre genérico.



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

- c. Forma farmacéutica.
- d. Concentración, potencia o título viral.
- e. Contenido/volumen.
- f. Volumen/dosis.
- g. Número de dosis por vial (para presentación multidosis).
- h. Composición.
- i. Declaración de excipientes.
- j. Conservación del producto.
- k. Vía de administración.
- l. Instrucciones de preparación.
- m. Modo de empleo.
- n. Advertencias.
- o. Nivel de distribución (con/sin prescripción facultativa)
- p. Distintivos de identificación (banda de color amarillo para productos de uso pediátrico).
- q. Número de lote.
- r. Fecha de vencimiento.
- s. Nombre del Fabricante de producto terminado y dirección.
- t. Nombre del Acondicionador y dirección.
- u. Nombre del Titular, Representante o Distribuidor, dirección y número de RIF
- v. Nombre del Patrocinante.
- w. Número de Registro Sanitario.



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ARTÍCULO 41: El Prospecto debe contener como mínimo la información indicada a continuación.

- a. Nombre comercial.
- b. Nombre genérico.
- c. Forma farmacéutica.
- d. Concentración, potencia o título viral.
- e. Contenido/volumen.
- f. Volumen/dosis.
- g. Numero de dosis por vial (para presentación multidosis).
- h. Composición.
- i. Declaración de excipientes.
- j. Sustrato celular empleado.
- k. Vía de administración.
- l. Indicaciones.
- m. Dosificación o Esquema de inmunización.
- n. Modo de empleo.
- o. Precauciones.
- p. Advertencias.
- q. Reacciones Adversas o Eventos supuestamente asociados a Vacunación e Inmunización.
- r. Contraindicaciones.
- s. Propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas e inmunológicas, según aplique.
- t. Uso durante el embarazo y lactancia.
- u. Conservación del producto/condiciones de almacenamiento.
- v. Nombre del o los Fabricantes del producto terminado y dirección.



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

- w. Nombre de otros Fabricantes que intervengan en el proceso de terminado del producto y dirección.

ARTÍCULO 42: El prospecto será colocado como inserto en el empaque secundario del producto biológico.

CAPÍTULO VI DE LOS REQUISITOS ESPECIALES EN EL TEXTO DE PROSPECTO SEGÚN EL TIPO DE PRODUCTO BIOLÓGICO

ARTÍCULO 43: En caso de Vacunas deberá declararse:

- a. Tipo(s) de cepa por antígeno.
- b. Sustrato biológico empleado.
- c. Método de producción o purificación, cuando sea una característica particular del producto. Ejemplo vacunas sintéticas o fraccionadas.
- d. Contenido antigénico, adyuvante, preservativo, trazas de sustancia empleadas en la producción, de interés sanitario como antibióticos y sustancias añadidas a la formulación de origen biológico, ejemplo albúmina humana empleada como estabilizante.
- e. Método de inactivación, si procede.

ARTÍCULO 44: Para Hemoderivados y Afines,

- a. Especificar el origen del producto.
- b. Declarar el o los sistemas de inactivación viral empleados.



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

- c. Para Hemoderivados se debe incluir la advertencia "Este producto es obtenido a partir de un pool de plasma humano y es sometido a procesos de inactivación viral, con el fin de reducir el riesgo de transmisión de enfermedades. Sin embargo, no puede excluirse totalmente la probabilidad de persistencia de algún tipo de agente infeccioso".
- d. Cuando proceda, el nivel de anticuerpos neutralizantes desarrollado por el producto, deberá ser declarado en el punto relacionado a las advertencias del prospecto.

ARTÍCULO 45: Para Productos Recombinantes:

- a. Tipo de célula huésped empleada en la producción.
- b. Nivel de anticuerpos neutralizantes desarrollado por el producto recombinante en el punto relacionado con las advertencias.

ARTÍCULO 46: Para Anticuerpos Monoclonales tipo de anticuerpo monoclonal y célula productora.

ARTÍCULO 47: En el caso de Productos Biológicos Terapéuticos tipo de célula productora.

TÍTULO VI

DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

ARTÍCULO 48: Los productos biológicos serán comercializados en el país con Prescripción Facultativa, a excepción de aquellos biológicos considerados en el punto "De los Productos biológicos sin Prescripción Facultativa".



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

TÍTULO VII

DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS SIN PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

ARTÍCULO 49: Aquellos Productos Biológicos Terapéuticos, que por experiencia de uso en el país, hayan demostrado su calidad, seguridad y eficacia, podrán ser comercializados sin Prescripción Facultativa, previa aprobación de este Despacho.

TÍTULO VIII

DE LOS CAMBIOS Y MODIFICACIONES DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ARTÍCULO 50: Toda modificación y/o cambio posterior al registro sanitario del producto biológico, deberá ser notificado por el Patrocinante a este Despacho.

ARTÍCULO 51: Los Cambios Postregistro de Productos Biológicos, son clasificados según su tipo en:

- a. Legales
- b. Farmacéuticos
- c. Clínicos

ARTÍCULO 52: Los recaudos y procedimiento para la solicitud de cambios postregistro de productos biológicos, legales, farmacéuticos y clínicos, se encuentran detallados en los Formularios e Instructivos respectivos.



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ARTÍCULO 53: Los cambios en aspectos farmacéuticos y clínicos, se diferencian a su vez, en cambios tipo I y tipo II:

a. **Tipo I**, cambios menores, considerados de poco impacto en la calidad, eficacia y seguridad del producto, diferenciados a su vez, en tipo IA y IB.

a.1 **Tipo IA:** aquellos que no requieran aprobación de este Despacho para su implementación, solo su notificación.

a.2 **Tipo IB:** aquellos que requieren ser aprobados, para su implementación.

b. **Tipo II**, Cambios mayores, de gran impacto en la calidad eficacia y seguridad del producto. Requieren aprobación de este Despacho para su implementación.

ARTÍCULO 54: Cuando se evidencie el incumplimiento en la solicitud de aprobación o notificación de un cambio inherente al producto registrado, en el ámbito legal, farmacéutico y/o clínico, se procederá a la inmovilización del producto y aplicación del Régimen Sancionador previsto en la Ley de Medicamentos. El producto sólo podrá ser nuevamente comercializado, cuando sea aprobado el cambio correspondiente.

ARTÍCULO 55: Si el cambio realizado afecta la calidad, seguridad y/o eficacia del producto, se procederá a la revocatoria del Registro Sanitario.



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

TÍTULO IX

DE LA COMERCIALIZACIÓN DE UN PRODUCTO BIOLÓGICO REGISTRADO

ARTÍCULO 56: Todo Producto Biológico Registrado, no comercializado en el país durante dos (2) años, será desincorporado del Sistema Nacional de Registro. En caso de justificación se extenderá por un (1) año.

ARTÍCULO 57: En el caso de productos biológicos liberados lote a lote, la no solicitud de liberación durante al menos dos años, dará lugar a su desincorporación por considerarlo un producto no comercializado.

ARTÍCULO 58: Un producto biológico desincorporado por no ser comercializado, podrá ser nuevamente registrado y será considerado como un producto categoría Nuevo B1.

TÍTULO X

DEL CONTROL Y LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS REGISTRADOS

ARTÍCULO 59: Para todo producto biológico registrado, el Patrocinante deberá solicitar la captación de muestras de los dos primeros lotes de comercialización y suministrar la documentación correspondiente según el tipo de biológico:

- a. Vacunas y Hemoderivados: Protocolo Resumen de Producción y Control, Certificado Analítico y Certificado de Liberación emitido por la Autoridad Nacional Regulatoria, en caso de productos importados.



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

- b. Terapéuticos: Certificado Analítico y Certificado de Liberación emitido por el productor.

ARTÍCULO 60: El número de muestras a captar se encuentra especificado en el Formulario de Solicitud de Registro Sanitario correspondiente al tipo de producto biológico.

ARTÍCULO 61: El Farmacéutico Patrocinante debe garantizar la disponibilidad del número de muestras correspondientes para la captación del primero y segundo lote de comercialización.

ARTÍCULO 62: No podrá iniciarse la comercialización de los dos primeros lotes de comercialización, o los indicados por este Despacho según el tipo de producto biológico, hasta contar con la notificación de liberación correspondiente.

ARTÍCULO 63: Cuando se incumpla el compromiso de notificación de los dos primeros lotes de comercialización del producto registrado, o un mayor número de lotes según el caso, se procederá a la cancelación del Registro Sanitario correspondiente. El producto no podrá ser nuevamente registrado, hasta dos (2) años después de su revocatoria.

ARTÍCULO 64: Si el producto biológico es una Vacuna o un Hemoderivado, el Patrocinante deberá solicitar la liberación de cada lote importado o nacional, y no podrá iniciar su comercialización hasta contar con el correspondiente Certificado de Liberación.



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ARTÍCULO 65: Se someterá al proceso de liberación lote a lote, cualquier producto biológico que haya presentado alguna desviación de calidad, reporte de eventos adversos o cualquier otro, que justifique un control intensivo del producto.

ARTÍCULO 66: Para productos biológicos importados, la solicitud de liberación de lote podrá efectuarse antes de su llegada al país, cumpliendo con el procedimiento establecido y notificando la fecha de llegada. De ser requerido, se solicitará información adicional o captación de muestras una vez que el lote se encuentre en el país.

ARTÍCULO 67: En caso de productos biológicos categoría Nuevo A, nacionales o importados, la captación de muestras para análisis se podrá efectuar en al menos diez (10) lotes para establecer consistencia de producción. El costo de la certificación de estos lotes, será cancelado por el Representante del producto.

ARTÍCULO 68: Cuando se incumpla con el procedimiento de liberación de lote, en lo relativo a la notificación y/o comercialización del producto, sin contar con la autorización correspondiente, se procederá a la inmovilización del o los lotes y se suspenderá su comercialización durante seis meses. Si el incumplimiento se reitera, se revocará el Registro Sanitario.

ARTÍCULO 69: Si el incumplimiento en la solicitud de liberación de lote, corresponde además a un producto con Sanción, se procederá a la revocatoria del Registro Sanitario correspondiente.



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ARTÍCULO 70: Periódicamente se efectuará captación de muestras de lotes comercializados, de acuerdo al Programa Nacional de Control de Productos Biológicos. La frecuencia del control dependerá del tipo de biológico, consistencia de producción y resultados del proceso de liberación de lotes. El número de muestras a captar se aplica según lo establecido en el Formulario de Registro Sanitario correspondiente, según el tipo de biológico.

ARTÍCULO 71: Durante el período de comercialización del producto, el Patrocinante deberá suministrar cuando sea requerido, los patrones de referencia, reactivos biológicos, materiales, capacitación u otros necesarios para realizar los análisis respectivos.

ARTÍCULO 72: Los textos de envase, empaque y prospecto, del primer lote de comercialización o lotes subsiguientes, deberán cumplir con lo aprobado durante el Registro Sanitario. Cualquier modificación deberá ser aprobada por este Despacho.

ARTÍCULO 73: Cuando las muestras de los primeros lotes de comercialización o lotes subsiguientes no cumplan con las especificaciones aprobadas, se considerará que el producto no corresponde con el aprobado y se aplicarán las sanciones correspondientes, pudiendo llegar a la cancelación del Registro Sanitario, según el caso.



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

TÍTULO XI DE LA RENOVACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ARTÍCULO 74: Para Productos Biológicos la Vigencia del Registro Sanitario, será de cinco (5) años a partir de la fecha de aprobación.

ARTÍCULO 75: El Patrocinante se obliga a presentar la Solicitud de Renovación del Registro Sanitario, al menos seis (6) meses antes de vencerse el Registro Sanitario respectivo.

ARTÍCULO 76: Para la Solicitud de Renovación del Registro Sanitario se cumplirá con lo indicado en el Formulario e Instructivo respectivo.

ARTÍCULO 77: La Renovación del Registro Sanitario de un Producto Biológico dependerá de su vigencia terapéutica y en caso de productos biológicos inmunizantes, de su necesidad epidemiológica.

TÍTULO XII DE LA AUTORIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS PARA PRODUCTOS BIOLÓGICOS

En concordancia con lo establecido en las Buenas Prácticas Clínicas armonizadas y las Normas de la Junta Revisora en su Reglamento de Investigación en Farmacología Clínica se especifica la siguiente normativa en caso de Productos Biológicos.



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ARTÍCULO 78: Los requisitos para la Autorización de un Ensayo Clínico de Productos Biológicos, se encuentran especificados en el Formulario e Instructivo respectivo.

ARTÍCULO 79: En el caso de productos en desarrollo, se evaluará además el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, procedentes de acuerdo al tipo de producto, método y escala de producción, antes de la autorización del Ensayo Clínico.

ARTÍCULO 80: Para productos biológicos no registrados y en etapa de desarrollo, la autorización del Ensayo Clínico estará condicionada además, a los resultados del análisis de las muestras del o los lotes del producto a emplear en el Estudio.

ARTÍCULO 81: En caso de conformidad en las muestras evaluadas, la División de Control Nacional de Productos Biológicos emitirá el correspondiente Certificado de Liberación para Uso del o los lotes del producto biológico en el Ensayo Clínico respectivo.

ARTÍCULO 82: En caso de productos biológicos registrados, se analizarán las muestras de los lotes a utilizar en el Estudio y/o se verificará el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, cuando el producto tenga un año o más sin efectuarse un control programado, o el estudio a realizar obedezca a algún tipo de cambio en la metodología o condiciones de producción.



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ARTÍCULO 83: De ser necesario para la verificación de las Buenas Prácticas de Manufactura y calidad en caso de productos importados, se procederá a la inspección de la planta de producción en el país de origen.

TÍTULO XIII DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ARTÍCULO 84: En caso de productos biológicos además de lo establecido en las Normas Nacionales de Buenas Prácticas de Manufactura, podrán ser efectuadas inspecciones para evaluar método y flujograma de producción, control de calidad por producto elaborado, riesgos de contaminación cruzada, entre otros.

ARTÍCULO 85: Las Inspecciones serán realizadas en caso de:

- a. Autorización de Ensayos Clínicos de productos biológicos de elaboración nacional.
- b. Autorización de Ensayos Clínicos de productos biológicos importados, cuando se requiera.
- c. Como requisito para el Registro Sanitario de Productos Biológicos nacionales.
- d. Para el Registro Sanitario de Productos Biológicos importados, cuando se requiera.



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

- e. Cuando se requiera con base en los resultados del proceso de liberación de lotes y control programado.
- f. Para la aprobación de cambios postregistro, cuando lo ameriten.

TÍTULO XIV DE LA FARMACOVIGILANCIA DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ARTÍCULO 86: Cuando la Autoridad Nacional Regulatoria lo considere pertinente, de acuerdo al tipo de producto biológico, se aplicará un Plan de Farmacovigilancia Activa, durante el primer año de comercialización.

ARTÍCULO 87: En caso de vacunas y productos biológicos categoría Nuevo A, el Plan de Farmacovigilancia Activa podría extenderse por más de un año, según el tipo de producto biológico y los resultados de su utilización en el país.

ARTÍCULO 88: La propuesta de Plan de Farmacovigilancia Activa, será presentada por el Patrocinante a la consideración de este Despacho y será un requisito para la aprobación del Registro Sanitario del Producto.

ARTÍCULO 89: Para el Registro Sanitario de productos biológicos de larga trayectoria de uso en el ámbito internacional, la seguridad y eficacia podrá ser avalada con resultados de farmacovigilancia en el país de origen. Para productos biológicos nacionales podrá considerarse la realización de un Ensayo Clínico Fase IV, según el caso.



NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ARTÍCULO 90: Según el tipo de biológico, podrá solicitarse como requisito para el Registro Sanitario, la realización de un Ensayo Clínico Fase IV.

ARTÍCULO 91: La farmacovigilancia de los productos biológicos registrados, comercializados en el país, comprende los aspectos farmacéuticos, clínicos y epidemiológicos simultáneamente.

ARTÍCULO 92: Cuando se incumpla el Plan de Farmacovigilancia exigido, se procederá a revocar el Registro Sanitario correspondiente.

ARTÍCULO 93: El incumplimiento en la notificación de reacciones adversas y eventos supuestamente atribuidos a la vacunación e inmunización, dará lugar a la aplicación de las sanciones establecidas en la Ley de Medicamentos.

TÍTULO XV

DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS SIN REGISTRO SANITARIO

ARTÍCULO 94: Solo podrán ser importados sin Registro Sanitario los productos biológicos destinados a:

- a. Solicitud del Registro Sanitario correspondiente
- b. Realización de Ensayo Clínico
- c. Producto de Servicio, de uso compasivo, medicamento huérfano.



**NORMA PARA EL REGISTRO SANITARIO, LIBERACIÓN DE LOTES Y
CONTROL DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS**

- d. Atender una situación de emergencia nacional, según los lineamientos del Ministerio del Poder Popular para la Salud.

**TÍTULO XVI
DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS
CATEGORÍA PRODUCTOS DE SERVICIO**

ARTÍCULO 95: Para otorgar la categoría de producto de Servicio a un producto biológico, además de lo establecido en el Capítulo correspondiente, el representante del producto deberá cumplir con lo siguiente:

- a. Remisión de la información legal, farmacéutica, preclínica y clínica correspondiente al desarrollo del producto, para la evaluación correspondiente.
- b. Envío de Muestras del producto para el análisis respectivo y cancelación de la tarifa correspondiente.
- c. Cumplir con el procedimiento de liberación para cada lote importado o elaborado, remitiendo Protocolo Resumen de Producción y Control, Certificado Analítico y Certificado de Liberación emitido por la Autoridad Nacional Regulatoria del país de origen, cuando proceda, en caso de productos importados.