**INSTRUCTIVO DE LLENADO PARA EL FORMULARIO F-RCPB-046**

El propósito de este instructivo es detallar los pasos a seguir para la solicitud de Registro Sanitario de Productos de Tecnología Médica de Origen Biológico, de Origen Humano o Animal, así como los anexos a remitir.

De conformidad con la Ley de Medicamentos y el Reglamento de la Ley del Ejercicio de la Farmacia, para obtener la Autorización de Expendio en todo el Territorio Nacional de un Producto de Tecnología Médica de Origen Biológico, se debe cumplir con los requisitos mencionados a continuación.

1. Solicitar el Formulario F-RCPB-046 de Solicitud para el Registro Sanitario de Productos de Tecnología Médica de Origen Biológico, en la Oficina de Recepción del Departamento de y Coordinación de Productos Biológicos del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” (INH “R.R”).
2. Llenar un formulario F-RCPB-046 para cada Producto de Tecnología Médica de Origen Biológico a Registrar. Anexar una copia del formulario F-RCPB-046 en cada una de las carpetas de los anexos.
3. Para que la solicitud tenga validez, el original del formulario F-RCPB-046 debe contener la firma autógrafa del funcionario que deba suscribirla, la fecha de recepción y el sello de la División de Control Nacional de Productos Biológicos.
4. Preparar los anexos legales y químico-farmacéuticos, ordenarlos en dos carpetas separadas e identificadas de color verde. Los Anexos Legales se deben identificar con el Nº 1, y los Anexo químico-farmacéuticos, con el Nº 2.

**TIPO DE CARPETA**: TODAS LAS CARPETAS DEBEN SER DE FIBRA TAMAÑO OFICIO. **SOLO** LAS CARPETAS CORRESPONDIENTES A LITERATURA CIENTIFICA, PODRAN SER DE TIPO ARGOLLA

 **IDENTIFICACION**: CADA CARPETA DEBE TENER EN LA PORTADA **EL COLOR Y NÚMERO** CORRESPONDIENTE. EN CASO DE REQUERIR OTRA CARPETA IDENTIFICARLAS CON LETRAS. Ejemplo: Carpeta N°2-A y Carpeta 2-B.

**DEBE REMITIR CD’s CON LOS RECAUDOS DIGITALIZADOS EN FORMATO PDF.**

1. Aplicar la tarifa de Registro de Productos Biológicos, según la Gaceta Oficial vigente. Pago por medio de cheque de gerencia a nombre del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”.
2. Inutilizar timbres fiscales por valor de 0,02 UT por página.
3. El formulario y anexos, muestras, patrones, cheque de gerencia y una copia de la factura de pago a la Federación Farmacéutica Venezolana (FEFARVEN) deben ser entregados en la Oficina de Recepción del INH“RR”, planta baja, Edificio Sede, Ciudad Universitaria, Caracas.
4. La Oficina de Recepción del Departamento de coordinación de Productos Biologicos del INH“RR”, revisará la solicitud presentada a fin de constatar la presencia de todos los recaudos exigidos. No se aceptarán solicitudes que presenten recaudos faltantes o algún tipo de enmienda en el Formulario de Solicitud y/o documentos anexos. Una vez revisada, la Oficina de Recepción del INH“RR” asignará un número a cada solicitud, sellará el formulario SRPB-R con la fecha de recepción y emitirá un recibo de pago proforma al Patrocinante.
5. El Patrocinante cancela la tarifa en la Caja del INH“RR” (Planta Baja del Edificio Sede), donde se devuelve el recibo original y una copia, enumerados, sellados y firmados.
6. El Patrocinante entrega copia del recibo de pago a la Oficina de Recepción. El original será para su archivo personal.
7. La Oficina de Recepción del departamento de Coordinación de Productos Biológicos devuelve una copia del formulario F-RCPB-046 sellada (sin anexos) y de la lista de chequeo, como constancia de recepción de su solicitud.
8. En un lapso de 5 días hábiles, el INH“RR”, notificará al Patrocinante, mediante comunicación, la admisión de la solicitud

## DEFINICIONES

* Se considera como Producto de Tecnología Médica de Origen Biológico, todos aquellos dispositivos médicos, tejidos, células o fluidos, que sean empleados con la finalidad de reemplazar o mejorar la función del organismo, en un área determinada, que sean de origen animal y/o humano; o que para su producción se involucren productos de origen animal y/o humano.

**PARTE 1 - INFORMACION GENERAL**

1. Categoría de Producto:

Según la Ley de Medicamento, Gaceta Oficial República Bolivariana de Venezuela, No. 37.006 del 03/08/00, se consideran a los fines del Registro Sanitario tres categorías de Productos Biológicos Nuevo A, Nuevo B y Conocido. A los fines de agilizar los procesos de evaluación correspondientes, en este Instructivo se indica además la subdivisión en Nuevo A1, Nuevo A2, Nuevo B1, Nuevo B2 y Conocido.

 Producto Nuevo A1:

Se consideran en esta categoría al producto innovador, así como también a aquel producto que contenga en su formulación excipientes (adyuvantes, estabilizantes, preservativos, entre otros), no aprobado(s) en Venezuela para Productos Biológicos.

Producto innovador:

Aquel producto cuyo principio activo o combinación de principios activos, no se encuentren aprobados en Venezuela., o **estando aprobados sean elaborados mediante el uso de nuevas tecnologías.**

Producto Nuevo A2:

Aquel 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.

Producto Nuevo B1:

Aquel producto elaborado por un determinado laboratorio, ya registrado en el país que corresponda a una nueva forma farmacéutica, vía de administración o indicación en población pediátrica.

Producto Nuevo B2:

Aquel producto elaborado por un determinado laboratorio, ya registrado en el país que corresponda a una presentación con sistema envase-cierre diferente.

El tiempo de análisis para los Productos Nuevos Categorías A1, A2, B1  y B2 será de 180días.

Producto Conocido: aquel principio activo aprobado en Venezuela, que sea elaborado por el mismo Laboratorio y que vaya a ser comercializado por otra casa de representación.

El tiempo de análisis para los productos conocidos será de 60 días.

1. Nombre del producto: Debe señalarse el nombre sugerido o marca del producto, seguido de la concentración y forma farmacéutica.

1. Nombre genérico: Debe señalarse el nombre genérico completo del producto en su Denominación Común Internacional.
2. Concentración: en caso de contener más de un principio activo debe especificarse la concentración de cada uno.
3. Indicar con una equis “X” en el recuadro que corresponda, dependiendo si se trata de un producto de fabricación Nacional o Extranjera.

**En el caso de que alguno de los recaudos indicados en el Formulario F-RCPB-046, no proceda para un producto en particular o no pueda ser cumplido al momento de efectuar la solicitud del Registro Sanitario, el Farmacéutico Patrocinante deberá efectuar la correspondiente exposición de motivos, para su consideración. En caso de considerarse improcedente le será notificado mediante comunicación, durante el período de evaluación respectivo.**

**Para Productos Categoría** Nuevo A1 y A2, **se sugiere solicitar Audiencia previa con la División de Control Nacional de Productos Biológicos.**

**PARTE 2 – LEGAL**

Se refiere a los datos de los representantes legales del producto, los documentos y certificados que deben anexarse a esta solicitud. El Patrocinante deberá suministrar los datos referentes a dirección, teléfono y fax, que garanticen la comunicación oportuna.

En el formulario F-RCPB-046, debe llenar la información requerida para los puntos 09 al 15. A partir del punto 16, anexar la documentación, ordenada de manera secuencial, con separadores entre los diferentes requisitos identificando el código al cual corresponde, ejemplo TM-L1, TM-QF1, etc.

**En relación a los puntos 10, 11, 12 se acepta un máximo de dos laboratorios involucrados para cada proceso, siempre y cuando demuestren que el origen de la materia prima, método productivo y calidad del producto terminado son las mismas en ambos casos.**

1. Documentos Legales:

Los documentos legales otorgados en idioma extranjero deberán ser traducidos al castellano por intérprete público en Venezuela.

1. Poder del Patrocinante: Poder del Propietario (empresa o persona natural) o del Representante Comercial otorgado al Patrocinante, en original o copia compulsada, indicando en cual expediente se encuentra el Poder original.
2. Poder del Representante: Poder del Propietario (empresa o persona natural) otorgado a un Representante comercial, en original o copia compulsada, indicando en cual expediente se encuentra el Poder original
3. Listado de Países en los que se encuentra registrado el producto: Indicando el número de registro en el país y fecha en que se otorgo el mismo.
4. Certificado de Libre Venta: Emitido por la Autoridad Sanitaria correspondiente certificando la libre comercialización del producto en el país de origen.
5. Certificado de elaboración: Solo para productos nacionales.
6. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura: Para cada uno de los laboratorios involucrados en la manufactura del producto, expedido por la Autoridad Sanitaria correspondiente.
7. Certificado de instalación y funcionamiento de la Casa de Representación: Expedido por la Autoridad Sanitaria correspondiente.
8. Constancia de condiciones adecuadas de almacenamiento: Emitido por el Farmacéutico Regente del Almacén donde se conservará el producto en el país, para su posterior distribución. Debe especificar las condiciones de almacenamiento en que se conservará el producto a registrar y los controles a efectuar para garantizar dichas condiciones.
9. Certificado de liberación del lote sometido a Registro: Emitido por la Autoridad Regulatoria del país de origen, en el caso de productos importados. Cuando este requisito no proceda, el Farmacéutico Patrocinante deberá hacer una exposición de motivos.

Para productos de **elaboración nacional**, este Despacho una vez aprobado el Registro, emitirá el certificado de liberación del o los lotes correspondientes.

1. Constancia de aprobación del nombre genérico: Emitida por una Institución oficial, en el caso de principios activos nuevos o nuevas vías de obtención. De tratarse de principios activos ya aprobados, remitir la referencia correspondiente.
2. Garantía de Cadena de Frío: Carta de compromiso emitida por cada uno de los laboratorios involucrados en el proceso de manufactura del producto donde se expliquen las medidas tomadas a fin de garantizar la cadena de frío del producto, desde el sitio de origen del principio activo, del producto final y en cada una de las etapas de distribución en el país.

En el caso que todas las etapas de producción sean efectuadas por un mismo fabricante se acepta un solo documento como garantía de cadena de frío que englobe lo indicado anteriormente, firmada por el Farmacéutico Patrocinante del producto.

**PARTE 3 - QUIMICO FARMACEUTICO**

Se divide en información relacionada con el principio activo y la información concerniente al producto final. La Información remitida debe estar en Idioma Español. En el caso de encontrarse en otro idioma, deberá **incluir la traducción y la información original.**

1. Presentaciones: Especificar las diferentes presentaciones en que será comercializado el producto a registrar. Sólo se aceptarán en una misma solicitud de registro aquellas presentaciones que correspondan al mismo Sistema Envase-Cierre y que la composición de la estructura y/o matriz del producto sean idénticas. Ejemplo: Presentaciones de Productos en forma de malla, con diferentes dimensiones, entran en un solo registro, pero si este mismo producto va ser presentado en forma de gel o un líquido, se debe hacer una solicitud de registro por separado.

En el caso requerir la aprobación del producto en diferentes tipos de envase, deberá introducir la solicitud como Producto Nuevo A1, A2 o B1 según corresponda, para un tipo de envase y Producto Nuevo B2, para el otro envase.

 En este punto además, deberá seleccionar la casilla que corresponda indicando si el envase es de Venta al Público o de uso Hospitalario.

* 1. Características del envase de comercialización: Indicar las especificaciones y materiales del sistema envase cierre del producto. Deben declarar capacidad del envase primario y contenido del mismo.
1. Textos: Deben incluir los modelos de texto de empaque, etiquetas y prospecto, propuestos para su comercialización en el país. Los textos deben cumplir con lo establecido en las Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos. **Deben remitir, tres (3) copias de los modelos de empaque, etiquetas y prospecto, para poder efectuar las correcciones respectivas. En el caso de varias presentaciones, incluir los textos para cada presentación solicitada, por triplicado.**
2. **Materiales para el análisis y certificados analíticos:** La cantidad de muestras a remitir para el Registro, así como el número de muestras a captar en los dos primeros lotes de comercialización, van a depender del tipo de producto y previa consulta con el departamento técnico encargado de hacer la evaluación correspondiente. Para productos de elaboración nacional, podría requerir la evaluación de un mayor número de lotes. **El Patrón** deberá ser entregado junto con los demás recaudos, al momento de solicitar el registro, en cantidad suficiente para la evaluación de al menos (5) Lotes. **En caso de Productos Nuevos o metodologías analíticas desarrolladas por el Laboratorio Fabricante, podría requerirse el suministro de reactivos específicos, capacitación de personal, entre otros.**
3. **Aspectos relacionados con el o los principios activos:**

En el caso de productos con más de un principio activo se debe suministrar la información solicitada para cada uno de ellos de manera individual.

1. Descripción: Resumen que describa las características generales del principio activo y su estructura, así como también, el fundamento del proceso de manufactura. En el caso de productos categoría B1 y B2, esta descripción sería una declaración firmada por el Farmacéutico Patrocinante donde indique que el principio activo del producto en registro, es igual al empleado en el producto previamente registrado.
2. Datos del Ente responsable de la evaluación y aprobación del Principio activo: Especificar los datos de la unidad encargada de realizar la evaluación y análisis del principio activo para la autorización de uso en la fabricación del producto final.
3. Descripción de la clave de lote del principio activo: Explicación del origen y significado de los números y/o letras que conforman la clave del lote del principio activo.
4. Listado de productos fabricados y precauciones de contaminación cruzada: Describir los procedimientos empleados para el control y prevención de la contaminación cruzada. Debe aclarar que otros productos se elaboran en esas áreas.
5. Método de Manufactura del o los principios activos:
	1. Caracterización especificaciones y controles de calidad de las fuentes utilizadas para la producción del principio activo:

a.1 Para productos de origen animal, debe remitir la información correspondiente de los items TM-QF 13 al TM-QF 29.

a.2 Para productos de origen humano, debe remitir la información correspondiente a los ítems TM-QF30 al TM-QF36.

1. Listado de los materiales utilizados en la producción del principio activo.
2. Flujograma de producción: Debe remitir un diagrama de flujo donde se indiquen los diferentes pasos de producción y puntos de control en la elaboración del principio activo.
3. Purificación: Describir detalladamente el proceso de purificación del principio activo.
4. Proceso de estabilización del Principio activo: Cuando se requieran procesos adicionales de estabilización para el principio activo deberá especificar materiales y metodología empleada.
5. Controles en proceso: Descripción de los controles de calidad realizados.
	1. Métodos analíticos y especificaciones del principio activo: Debe remitir los procedimientos estándar de los métodos analíticos del principio activo y las especificaciones de los mismos.
	2. Perfil de impurezas del principio activo: Cuando proceda, anexar el perfil de impurezas contenidas en el principio activo, así como las especificaciones de calidad respectivas.
	3. Consistencia en la Producción: Protocolos analíticos de al menos tres (3) lotes consecutivos del principio activo. En el caso de que la codificación del lote no permita evidenciar con facilidad que los lotes son consecutivos, debe remitir una carta en la que certifique esa información.
	4. Reprocesamiento: En aquellos casos en que proceda el reprocesamiento del principio activo, señalar los criterios y metodología empleada.
	5. Estabilidad: Estudio de estabilidad del principio activo, que debe incluir protocolo, resultados, conclusiones, periodo de validez de cada uno de los principios activos, condiciones de almacenamiento y descripción del sistema envase-cierre, para tres lotes del principio activo, debidamente firmados por el responsable del estudio.

22. **Aspectos relacionados con el producto final:**

1. Datos del Ente responsable de la evaluación y liberación del producto final: Especificar los datos de la unidad encargada de realizar la evaluación y análisis del producto final para su aprobación
2. Descripción de la clave de lote del producto final: Explicación del origen y significado de los números y/o letras que conforman la clave del lote del producto final.
3. Formula Maestra del Producto Final y Cuali-cuantitativa por dosis, expresada en el sistema métrico decimal, en unidades internacionales o su similar cuando proceda, por unidad posológica. Debe estar avalada por el Farmacéutico Patrocinante.
4. Método de producción: Remitir el proceso de fabricación y un diagrama detallado de la fabricación del producto final, señalando los puntos de control.
5. Método de Inactivación/ Remoción Viral: describir detalladamente los métodos de inactivación y remoción de agentes virales.
6. Validación de la Inactivación/ Remoción Viral: Remitir estudios de validación de los métodos empleados para la inactivación/ remoción viral, indicando el lugar donde fueron realizados, los resultados y conclusiones obtenidos.
7. Perfil de impurezas del producto final: Perfil de impurezas derivadas del proceso productivo y las especificaciones de calidad correspondientes.
8. Métodos analíticos y especificaciones del producto final: Señalando el procedimiento empleado para el muestreo, métodos analíticos y especificaciones del producto final y patrones utilizados, así como también para los excipientes, preservativos y estabilizantes incluidos en la formulación final.

**En el caso de emplear en la formulación del Producto Final, Estabilizantes de origen humano o animal, como la Albúmina,** **deberá incluir en este punto toda la información concerniente al ¨Plasma Master File¨ ,** que comprendeOrigen, Criterios de Inclusión y Exclusión de los Donantes, Detección de agentes patógenos y adventicios, Descripción del Método de Inactivación Viral y Certificado de Liberación de la Autoridad Regulatoria del país de origen de la Albúmina.

1. Consistencia en la producción: Remitir los Protocolos Resumen de Producción y Control de al menos tres (3) lotes de producto final elaborados consecutivamente, a partir de lotes diferentes de principio activo. Deben declarar para cada uno, el número de lote de principio activo empleado. Uno de los protocolos debe ser el correspondiente al lote de las muestras sometidas a Registro. En caso que la codificación del lote no permita evidenciar con facilidad que los lotes son consecutivos, debe remitir una carta en la que certifique esa información.
2. Estabilidad del producto final: El Estudio debe cumplir con la Normativa Vigente (Norma de Junta Revisora de Productos Farmacéuticos) e incluir protocolo, descripción detallada del sistema envase- cierre del producto evaluado, resultados, conclusiones, periodo de validez y condiciones de almacenamiento propuestas, de al menos tres lotes de producto final. Debe estar debidamente firmado por el responsable del estudio.

En el caso de **productos liofilizados**, incluir los estudios de estabilidad una vez reconstituido.

Para productos **concentrados**, remitir estudio de estabilidad en cada una de las soluciones propuestas para su dilución y tiempo máximo de uso.

Para productos **multidosis,** se debe incluir en el estudio de estabilidad, los ensayos que demuestren el tiempo máximo propuesto de utilización.