

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

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° 25 de 2005, Reglamento de Productos Farmacéuticos de Uso Exclusivamente Veterinario.
- 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.

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 contratado por la empresa farmacéutica registrante, 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.

Producto nuevo: Es aquel producto inmunológico cuya sustancia activa o asociación de sustancias activas, son nuevos respecto de los productos registrados.

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

Verificación: Proceso por el cual los/las profesionales del Subdepto. 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

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

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.

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** <https://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.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

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 del ER puede presentarse en idioma español o inglés, exceptuando los siguientes puntos, los cuales deben presentarse en español:
 - Resumen de las características del producto.
 - Fórmula cuali-cuantitativa completa.
 - Rotulado gráfico.
 - Descripción de los envases.
 - Especificaciones del producto terminado.

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.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

- 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 información 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.

Si el certificado no señala información 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.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

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

B. Antecedentes técnicos

- a) **Memoria descriptiva del laboratorio fabricante:** el solicitante 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.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

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. 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 y su genogrupo (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.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

- 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 reconstituida.
- 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 adyuvante, 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).
- 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, 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).

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

- 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.

c) Posología, 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.
- **Peso:** a partir de la cual se debe administrar el producto inmunológico.
- **Condición fisiológica** cuando se debe administrar el producto.
- **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 el alimento) se debe señalar las instrucciones para la correcta 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 el alimento, según corresponda.
- Se debe mencionar si existe algún equipo necesario para la administración del producto.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

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: peso, 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 en animales reproductores, interacciones, etc.

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

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 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 en animales reproductores:

El uso del producto durante esta etapa debe estar respaldado por los estudios de seguridad respectivos.

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

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

En ausencia de estudios específicos, se debe señalar en forma destacada el siguiente texto en el ítem contraindicaciones: "No administrar en animales destinados a la reproducción".

- 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 que se destinen al consumo humano, se debe establecer un período de resguardo.
Cuando el producto inmunológico esté formulado con adyuvantes cuya inocuidad sea conocida, se puede señalar "Cero grados días".
- 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.).

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

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 reconstituidos, diluidos 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 almacenamiento se debe señalar un rango:
Mantener a temperatura ambiente: entre 15-30°C.
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 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.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

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°".

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

Debe incluir a lo menos, en idioma español, 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 "®".

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

- 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, 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.**
 - 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.**

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

20. Leyenda “USO VETERINARIO”.

21. Condición de venta.

22. Sigla Registro 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 **“Regisro 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 español o en inglés.
- Cuando el producto inmunológico posea varias presentaciones cuyos tamaños de envases (primario y secundario) sean distintos, se debe adjuntar como mínimo los rotulados gráficos de la mayor y menor presentación.
- En forma excepcional, aquellos productos inmunológicos importados, cuyo rotulado 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).

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

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, serovariedad o genogrupo, cuando corresponda, de acuerdo a nomenclatura científicamente validada.
- 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.

	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

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

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 .
 - 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.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

- 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:
 - 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.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

- 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 aún 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:
 - 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.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

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.

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 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.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

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 representativas (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.

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		
Potencia		
Parámetros físico - químicos		
Otros, según corresponda		

Se exime la realización de ensayos de seguridad para la liberación de las series, en concordancia con las recomendaciones internacionales tendientes a reducir la utilización de animales.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

El ensayo de potencia deberá corresponder a ensayos de vacunación-desafío u otra metodología validada (para vacunas inactivadas) o recuento bacteriano o título viral (para vacunas vivas).

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 representativas (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.**

En el caso de vacunas inactivadas destinadas a más de una especie salmonídea, los análisis de potencia (cuando la potencia sea evaluada in vivo), deberá realizarse en cada una de las especies para las cuales está indicada la vacuna, excepto que el solicitante adjunte evidencia científica referida a una respuesta equivalente entre especies altamente relacionadas (Ej. Salmón y Trucha), en cuyo caso los ensayos de potencia podrán realizarse en sólo una de las especies.

Si la vacuna tiene más de una vía de administración, los análisis de potencia in vivo 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** representativas (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 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

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

temperatura de refrigeración (post liofilización), la estabilidad total deberá corresponder a la suma de ambos períodos.

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 incorporación en el alimento, según corresponda.

H. Otra información

Se deben adjuntar estudios de interferencia con métodos diagnósticos oficiales, publicados por el Servicio Nacional de Pesca y Acuicultura, cuando existan programas de vigilancia y control establecidos por ese Servicio (Ej ISA, BKD, SRS).

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 utilizando animales del mínimo 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 cual deberá estar formulada con la **máxima cantidad o título permitido al momento de la liberación**.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

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.

Los estudios de seguridad realizados con vacunas combinadas pueden aceptarse para demostrar la seguridad de productos con menor cantidad de antígenos.

A. Pruebas en condiciones controladas, en las especies de destino.

La información sobre las pruebas de seguridad, en condiciones controladas y en en las especies de destino, 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 los ensayos en condiciones controladas, se solicitarán como requisitos generales, los establecidos en el **Anexo 1** de la presente guía.

Debe presentarse los siguientes estudios, según corresponda:

- A.1. Seguridad de la administración de una sobredosis (2 veces la dosis recomendada para vacunas inactivadas inyectables y orales o 2 veces la dosis recomendada por el doble del tiempo recomendado para el caso de vacunas de inmersión). Para las vacunas inyectables, el examen post mortem debe incluir la investigación de la aparición de efectos adversos tales como pigmentación (melanosis) y adherencias (medición efectuada según la escala de Speilberg).
- A.2. Seguridad sobre la función reproductiva.
- A.3. Requisitos especiales para productos que contengan sustancias activas vivas:
 - A.3.1. Seguridad de la administración de una sobredosis (10 veces la dosis recomendada).
 - A.3.2. Estudios de diseminación, persistencia, transmisión horizontal y vertical de la cepa vaccinal.
 - A.3.3. Estudios de reversión de la virulencia de vacunas atenuadas.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

- A.4. Estudios de residuos: normalmente no será necesario realizar un estudio de residuos. Cuando el producto contenga adyuvantes o conservante, podrá ser necesario investigar los efectos de tales residuos. Se presentará una propuesta de período de resguardo y se comentará su validez en relación con los estudios de residuos que se hayan realizado.
- A.5. 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 nacionales realizados en condiciones productivas o de campo; los cuales 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.

Para realizar en el país ensayos clínicos en condiciones productivas o de campo, se debe adjuntar el protocolo del estudio, el cual deberá ser aprobado mediante Resolución fundada, en conformidad con lo dispuesto en el Decreto del Ministerio de Agricultura N° 25 de 2005, artículos 43 al 45.

El protocolo debe considerar la determinación de reacciones locales, sistémicas (grados de melanosis y adherencias, medidos por ejemplo con escala de Spielberg) y el efecto de la vacuna sobre los parámetros productivos (porcentaje de mortalidad y peso de crecimiento), desde la vacunación hasta el traslado al mar (para las vacunas por inmersión) o hasta la cosecha (para las vacunas inyectables u orales).

El solicitante debe justificar el número de animales y el(los) centro(s) de cultivo(s) seleccionado(s) para realizar el ensayo.

Para el diseño y realización del ensayo, se recomienda la aplicación de la guía armonizada VICH sobre "Buenas Prácticas Clínicas" (GL9).

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 solicitante debe presentar un **análisis** de la

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

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.

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 cual deberá estar formulada con la **mínima cantidad o título permitido** al momento de la liberación, dentro del rango especificado.

En el caso de vacunas vivas, la serie deberá estar formulada con el **pasaje más atenuado**.

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

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.

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

Si la vacuna está formulada con cepas que no corresponden a aislados nacionales; deberán efectuarse pruebas de protección cruzada contra cepas nacionales aisladas en campo.

La evaluación de la eficacia se medirá a través de la reducción de la mortalidad (Porcentaje de Supervivencia Relativa o RPS por sus siglas en inglés) o mediante una metodología alternativa que se encuentre suficientemente validada.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

En todos los casos, los estudios deberán realizarse administrando la vacuna mediante todas las vías de administración recomendadas.

La eficacia, medida como el Porcentaje de Supervivencia Relativa (RPS), debe a lo menos cumplir con los siguientes requisitos:

Patógeno	Vía de administración	Valor RPS ₆₀ (*)
<i>Piscirickettsia salmonis</i>	Inyectable y oral	≥ 60 %
	Inmersión	≥ 60 %
<i>Aeromonas salmonicida atípica</i>	Inyectable y oral	≥ 80 %
	Inmersión	≥ 70 %
<i>Vibrio ordalii</i> <i>Vibrio anguillarum</i>	Inyectable y oral	≥ 75 %
	Inmersión	≥ 60 %
<i>Flavobacterium psychrophilum</i>	Inmersión	≥ 60 %
<i>Flavobacterium columnare</i>	Inmersión	≥ 60 %
<i>Yersinia ruckeri</i>	Inyección	≥ 90 %
	Inmersión	≥ 60 %
Virus Necrosis Pancreática Infecciosa- IPNV	Inyectable, oral e inmersión	≥ 50 % ⁽¹⁾
Virus Anemia Infecciosa del Salmón - ISA	Inyectable	≥ 60 %

(*) RPS₆₀ = 1 - [% mortalidad peces vacunados / 60% mortalidad peces no vacunados] x 100

(1) Para el caso de IPNV se trata de RPS₅₀.

Aquellos patógenos y vías de administración que no se encuentren considerados en la presente tabla, y que sea pertinente su evaluación mediante la reducción de mortalidad, el solicitante deberá proponer y justificar un valor de RPS₆₀ para la evaluación de la eficacia.

A. Pruebas en condiciones controladas o de laboratorio

Las pruebas de eficacia se deberán realizar utilizando un modelo vacunación – desafío u otra metodología validada. 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 (cepas heterólogas) a las contenidas en el producto inmunológico y que pertenezcan a cepas nacionales aisladas en campo, considerando grupos de animales vacunados y controles no tratados.

Para los ensayos en condiciones controladas, se solicitarán como requisitos generales, los establecidos en el **Anexo 1** de la presente guía.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

Debe presentarse los siguientes estudios, según corresponda:

- 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 cepas nacionales presentes en el campo (aisladas desde centros de cultivos nacionales).
- A.4. Estudios de duración de inmunidad, sometiendo a los peces a desafío o a otra metodología de evaluación de eficacia (cuando la mortalidad no sea un indicador adecuado), a diferentes intervalos de tiempo una vez vacunados. Se deben considerar las condiciones del tipo de agua (agua de mar o agua dulce), calidad del agua, temperatura, entre otros, que estarán presentes en su uso en condiciones productivas. En caso de que la calidad y la temperatura del agua en condiciones productivas sean variables, se debe considerar el escenario más adverso para el desarrollo de la inmunidad, debidamente justificado.
- 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.

La información sobre las pruebas se debe presentar 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 nacionales realizados en condiciones productivas o de campo; los cuales están diseñados para demostrar la eficacia en las condiciones normales de uso de los productos, realizados en un número estadísticamente representativo de animales.

El solicitante debe considerar y justificar:

- el número de animales.
- la inclusión de un grupo control, ya sea control negativo (no vacunado) o control positivo (inmunizado con una vacuna similar registrada).
- el(los) centro(s) de cultivo(s) seleccionado(s) para realizar el ensayo, que sean representativos de las condiciones normales de uso y que estén

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

sujetos a la presentación de brotes espontáneos de la(s) enfermedad(es) contra la cual está indicada la vacuna.

- la época del año en que se realizará el ensayo, considerando las condiciones pertinentes para la ocurrencia de un "desafío natural".
- el método de diagnóstico utilizado para la identificación y confirmación de la presencia del agente causal del desafío natural.

Si no se presenta un "desafío natural", igualmente se debe discutir y analizar los resultados obtenidos.

Para realizar en el país ensayos clínicos en condiciones productivas o de campo, se debe adjuntar el protocolo del estudio, el cual deberá ser aprobado mediante Resolución fundada, en conformidad con lo dispuesto en el Decreto del Ministerio de Agricultura N° 25 de 2005, artículos 43 al 45.

Para el diseño y realización del ensayo, se recomienda la aplicación de la guía armonizada VICH sobre "Buenas Prácticas Clínicas" (GL9).

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. PARTE 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 (SPS) por concepto de tarifa de inscripción en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos de uso Exclusivamente Veterinario, Etapa I, de

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

acuerdo al sistema tarifario vigente (publicada en el sitio web del Servicio).

- c) El solicitante puede optar a las siguientes modalidades de pago de la tarifa del proceso:
- Pago presencial: el solicitante debe seleccionar la opción en el Sistema de Registro y Autorización y descargar el cupón de pago desde el Portal Pagos <https://portalpagos.sag.gob.cl>. Posterior al pago de la tarifa de verificación de registro (Etapa I) en la Tesorería del Servicio, debe presentar en la secretaría del SRMV la factura o boleta que acredite el pago realizado o enviar el documento al correo electrónico farmacos@sag.gob.cl
 - Pago en línea: el solicitante debe seleccionar la opción en el Sistema de Registro y Autorización, elegir el tipo de documento a generar (boleta o factura) y realizar el pago a través de Tesorería General de la República (TGR) o Webpay (Transbank). El documento tributario elegido se debe descargar desde el Portal Pagos. Cuando el pago se encuentre confirmado y se haya recepcionado las muestras y estándar(es) analítico(s), la solicitud avanzará hacia el estado pendiente 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 (SPS) por concepto 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).
- d) El solicitante puede optar a las siguientes modalidades de pago de la tarifa del proceso:

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

- Pago presencial: el solicitante debe seleccionar la opción en el Sistema de Registro y Autorización y descargar el cupón de pago desde el Portal Pagos <https://portalpagos.sag.gob.cl>. Posterior al pago de la tarifa de verificación de registro (Etapa I) en la Tesorería del Servicio, debe presentar en la secretaría del SRMV la factura o boleta que acredite el pago realizado o enviar el documento al correo electrónico farmacos@sag.gob.cl
- Pago en línea: el solicitante debe seleccionar la opción en el Sistema de Registro y Autorización, elegir el tipo de documento a generar (boleta o factura) y realizar el pago a través de Tesorería General de la República (TGR) o Webpay (Transbank). El documento tributario elegido se debe descargar desde el Portal Pagos. Cuando el pago se encuentre confirmado y se haya recepcionado las muestras y estándar(es) analítico(s), la solicitud avanzará hacia el estado pendiente de verificación.

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.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

- 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.
- 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 inmunológico se registra por un plazo de 8 años (renovables al final de este período), mediante una Resolución de Registro emitida

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

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.
- 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".

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

3.9. Desistimiento de la solicitud de registro.

- a) Si el solicitante desiste 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)
- 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” .

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

ANEXO 1

Requisitos generales para ensayos de seguridad y eficacia bajo condiciones controladas

1. Requisitos de los peces

- a. Especie de ensayo:
 - i. Seguridad: deberá realizarse en cada una de las especies para las cuales está indicada la vacuna, excepto que el solicitante adjunte evidencia científica referida a una respuesta equivalente entre especies altamente relacionadas (Ej. Salmón y Trucha), en cuyo caso los ensayos de seguridad podrán realizarse en sólo una de las especies.
 - ii. Eficacia: deberá realizarse en cada una de las especies para las cuales está indicada la vacuna, excepto que el solicitante adjunte evidencia científica referida a una respuesta equivalente entre especies altamente relacionadas (Ej. Salmón del Atlántico, Trucha Arcoíris), en cuyo caso los ensayos de eficacia podrán realizarse en sólo una de las especies.
- b. Tamaño/peso de los peces:
 - i. No deberá ser superior al peso mínimo indicado para cada vacuna en particular, al momento de la vacunación. Si no hubiese peces disponibles con esta característica, se podrá usar aquellos que tengan hasta el doble de dicho peso.
- c. Densidad poblacional:
 - i. El tamaño de los grupos experimentales deberá considerar una densidad poblacional que se deberá registrar, resguardando condiciones de bienestar animal.
- d. Criterios de inclusión:
 - i. Se usarán peces sanos, lo que se verificará mediante la evaluación sanitaria de una muestra representativa de al menos 30 peces por cada grupo de procedencia.
 - ii. Si los peces estuviesen positivos a PRV (Piscine reovirus), el solicitante debe justificar que dicho diagnóstico no interfiere con las enfermedades a proteger por el producto inmunológico.
 - iii. Se considerará grupo de procedencia a los peces que inmediatamente antes de incorporarse a los ensayos, hayan compartido una misma unidad de cultivo (estanque o jaula) en el centro de cultivo del cual proceden.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

- iv. Cada grupo de procedencia deberá encontrarse libre de los agentes patógenos señalados en la Lista 2 y 3 de la Resolución N° 1741/2013 y sus modificaciones, de la Subsecretaría de Pesca y Acuicultura, y a lo menos de *Flavobacterium psychrophilum*, *Yersinia ruckeri*, *Vibrio ordalii*, *Tenacibaculum spp.*, *Streptococcus phocae*, *Piscine reovirus* y *Aeromonas salmonicida atípica*, mediante las pruebas de diagnóstico oficiales para esas patologías, cuando estuvieren disponibles.
 - v. Para el caso de ensayos realizados en el extranjero, los peces deberán estar libres de los agentes patógenos que determine la autoridad competente del país correspondiente.
 - vi. Se usarán peces que no hayan recibido vacunación previa con ninguno de los antígenos a evaluar, lo cual deberá ser respaldado mediante un certificado emitido por un médico veterinario y/o el historial de los peces de experimentación.
- e. Criterios de exclusión:
- i. Peces enfermos, débiles, estresados o que, aun estando sanos, hayan sufrido alguna de las enfermedades infecciosas producidas por los patógenos nombrados en las Listas 2 y 3 citadas en el numeral 1.d.iii).
 - ii. Peces con daño visible en piel o mucosas.
 - iii. Peces con un peso superior al doble del mínimo recomendado para su vacunación, con el producto inmunológico a evaluar.
 - iv. Peces en etapa de esmoltificación.
 - v. Peces que debido a mejoras genéticas sean resistentes a la enfermedad a evaluar (Ej. Peces QTL para IPNV). Se deberá adjuntar un certificado del proveedor de la genética de los peces usados en el desafío indicando que los ejemplares no son resistentes al patógeno a desafiar. En casos justificados y ante la no disponibilidad de peces no resistentes, se aceptarán las pruebas de eficacia realizadas con peces QTL.
- f. Requisitos de aclimatación:
- i. La aclimatación de los peces no podrá durar menos de 2 semanas.
 - ii. Las condiciones ambientales durante este período, en términos de calidad y de flujo de agua (tasa de recambio), deberán ser las favorables para el adecuado bienestar de la especie escogida, según lo requerido en 1.c.i).

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

2. Requisitos del diseño del ensayo

- a. Emplazamiento:
 - i. El estudio se podrá llevar a cabo en estanques de centros de experimentación nacionales, centros de experimentación extranjeros o en las instalaciones de los fabricantes, aprobadas por el SAG para tales fines.
- b. Condiciones Ambientales:
 - i. La vacunación, el periodo de inducción de la inmunidad y el desafío, deberán realizarse dentro del rango de temperatura del agua debidamente justificado por el solicitante.
- c. Otros Requisitos:
 - i. La ejecución de los ensayos deberá ser supervisada por un médico veterinario.
 - ii. Los peces recibirán alimento de calidad y de calibre adecuado a su talla, y con frecuencia similar a la requerida en condiciones de cultivo comercial.
 - iii. Los peces no recibirán tratamientos con antibióticos ni otros medicamentos veterinarios en forma simultánea ni posterior a la evaluación sanitaria señalada en el punto 1.d.i), de modo de no interferir con la evaluación de la eficacia de la vacuna.
 - iv. Para impedir el sesgo del ejecutor del ensayo en los resultados, se deberá codificar los distintos grupos experimentales.

3. Requisitos de la vacunación

- a. Grupos experimentales y su identificación:
 - i. La cantidad de grupos experimentales a emplear dependerá entre otros aspectos, del tipo de vacuna (mono o polivalente), número de serotipos/genogrupos con la cual esté formulada, y tipo de desafío utilizado (cohabitación, inoculación o inmersión) para reproducir la enfermedad.
 - ii. Cada ensayo deberá considerar al menos los siguientes grupos experimentales:
 - Grupo de prueba: conformado por peces vacunados-desafiados y a lo menos 1 duplicado.
 - Grupo testigo o control: conformado por peces no vacunados-desafiados y a lo menos 1 duplicado.
 - iii. Cada uno de estos grupos estará conformado por un mínimo de 30 ejemplares al desafío.
 - iv. Para cada serie o lote ensayado, se replicará el diseño experimental correspondiente al grupo de prueba, pudiéndose

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

compartir el grupo testigo, siempre y cuando los lotes se evalúen en forma simultánea.

- v. Todos los peces desafiados (vacunados y no vacunados), deberán ser sometidos a condiciones ambientales similares, debiéndose monitorear los siguientes parámetros: oxígeno disuelto y temperatura. En el caso que exista recirculación, se deberá considerar, además, dióxido de carbono, pH y compuestos nitrogenados.
 - vi. Los peces de distintos grupos que compartan un mismo estanque, deberán identificarse de manera inequívoca. De preferencia, el marcaje se realizará simultáneamente con la vacunación.
- b. Vacunación según vía de administración:
- i. Vacunas inyectables:
 - Los peces deberán ser sometidos a un ayuno previo de a lo menos 24 hrs y ser sedados inmediatamente antes de la vacunación.
 - En ensayos de este tipo de productos, a los peces del grupo testigo, se les inyectará intraperitonealmente solución salina estéril al 0,9% o buffer fosfato salino, a modo de placebo, en igual volumen que el que recibirán los vacunados.
 - ii. Vacunas orales:
 - Se deberá demostrar la correcta incorporación de la vacuna en el alimento, en términos de dosis y de uniformidad en su distribución, mediante análisis de laboratorio.
 - En el grupo testigo, los peces deberán ser alimentados con el mismo tipo de alimento empleado para suministrar la vacuna.
 - iii. Vacunas por inmersión:
 - Los peces deberán ser sometidos a un ayuno previo de a lo menos 24 hrs.
 - En el grupo testigo, los peces deberán recibir un manejo semejante al de los vacunados, a modo de placebo.

4. Requisitos del desafío

a. Agente patógeno:

- i. La cepa de desafío será aquella que defina el solicitante y que corresponda a aislados nacionales, obtenidos de centros de cultivo. Para el caso de la Necrosis Pancreática Infecciosa, se

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

- deberá desafiar con el serotipo Sp, WB o ambos, según corresponda, dependiendo del o de los serotipos con el cual esté formulada la vacuna a evaluar. Para el caso del Síndrome Rickettsial del Salmón (SRS) se deberá realizar el desafío con la cepa de los genogrupos LF89 y/o EM-90, según corresponda, dependiendo de la(s) cepa(s) con la cual esté formulada la vacuna a evaluar.
- ii. Se deberá adjuntar la documentación necesaria para soportar la identificación y caracterización de la cepa de desafío que indique toda la información que permita su trazabilidad en el campo. La trazabilidad puede ser sustentada por documentación relevante.
 - iii. Se deberá informar las dosis de la cepa de desafío utilizada.
- b. Tipos de vacuna, según su composición:
- i. Se deberá realizar el desafío para cada una de las fracciones antigénicas de la vacuna, utilizando un agente patógeno a la vez.
- c. Tipos de desafío:
- Se deberá optar por uno de los tres modelos de desafío que se indican a continuación, y que se estime reproduzca más fidedignamente el patrón de desarrollo de mortalidad de la enfermedad que se desea prevenir.
- i. Por cohabitación: Se incorporará un grupo de peces troyanos, con la finalidad de reproducir la enfermedad en los cohabitantes desafiados. El volumen del inóculo bacteriano o viral deberá ser compatibles con la capacidad de la cavidad celómica de los peces troyanos. La proporción de troyanos versus cohabitantes se deberá definir mediante estudios preliminares, que deberán ser adjuntados junto con los resultados del ensayo.
 - ii. Por inoculación: Los peces deberán someterse a un ayuno previo de a lo menos 24 hrs. Para la inoculación, los ejemplares deberán ser sedados apropiadamente. El volumen del inóculo infectante deberá ser compatible con asegurar el bienestar animal. La dosis deberá ser definida en estudios preliminares, los cuales deberán ser presentados junto con los resultados del ensayo.
 - iii. Por inmersión: Los peces deberán sumergirse en una suspensión que contiene el inóculo, cuya dosis y tiempo de exposición deberá haber sido definida en estudios preliminares, que deberán ser adjuntados junto con los resultados del ensayo.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

Independiente del tipo de desafío utilizado, la mortalidad específica acumulada del grupo testigo deberá ser $\geq 60\%$ y la mortalidad inespecífica de los grupos de prueba y testigo deberá ser $\leq 10\%$, salvo casos justificados.

5. Cronograma del desafío post-vacunación

- a. Si la vacuna a evaluar previene exclusivamente enfermedades de agua dulce, los peces serán desafiados y permanecerán en este mismo tipo de agua por el resto del ensayo.
- b. Si la vacuna a evaluar previene exclusivamente enfermedades de agua de mar, los ejemplares serán desafiados en ambiente de agua marina, simulando de la mejor manera las condiciones productivas (ensayos en condiciones de agua salobre), lo cual deberá ser justificado por el solicitante.
- c. Si la vacuna a evaluar previene enfermedades presentes en ambos ambientes acuáticos, se deberán realizar desafíos en cada una de las fases.

6. Registro de resultados del ensayo de seguridad

- a. Los peces de todos los grupos serán observados diariamente, con el objeto de registrar los signos clínicos y las mortalidades que se presenten, las cuales deberán ser retiradas.
- b. El registro deberá tener una duración mínima de 21 días post vacunación.
- c. Todos los peces (muertos y sobrevivientes) deberán ser sometidos a necropsia, con la finalidad de registrar las reacciones adversas (adherencias y melanosis) y las alteraciones macroscópicas tanto externas como internas.
- d. Diariamente, se registrarán los parámetros de cantidad y de calidad de agua tales como flujo, temperatura, oxígeno disuelto y salinidad.
- e. Los registros se anotarán en planillas elaboradas para tal fin. Los datos crudos deberán estar disponibles para su revisión, en caso que el SAG los solicite.

7. Registro de resultados del ensayo de eficacia

- a. Los peces de todos los grupos serán observados diariamente, con el objeto de registrar los signos clínicos y las mortalidades que se presenten, así como también para proceder al retiro, necropsia y toma de muestras para el diagnóstico. En las necropsias, se registrarán las alteraciones macroscópicas tanto externas como internas.

ACTIVIDADES QUE EJECUTA EL SOLICITANTE PARA LA
PRESENTACIÓN DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO DEFINITIVO
DE UN PRODUCTO INMUNOLÓGICO DE USO EN SALMÓNIDOS

- b. El seguimiento y registro deberá tener una duración suficiente, que permita el desarrollo completo de la curva de mortalidad, es decir la estabilización de la mortalidad tanto del grupo control como del grupo de prueba, de manera que permita calcular tanto el RPS punto final, como el RPS₆₀ o RPS₅₀, de acuerdo a lo señalado en la tabla del numeral 3.2.4 de la presente guía.
- c. La causa de la mortalidad se establecerá presuntivamente por los signos clínicos y cambios patológicos observados y se confirmará mediante la detección del agente causal (y la exclusión de la presencia de otros agentes patógenos), usando las muestras de órganos y tejidos apropiadas para cada enfermedad y las técnicas oficiales definidas por el Servicio Nacional de Pesca y Acuicultura o alternativamente, por aquellas que no presenten interferencia por acción de la vacuna.
- d. Para el caso de ensayos realizados en el extranjero, se utilizarán las técnicas oficiales definidas por la autoridad competente del país correspondiente.
- e. Diariamente, se registrarán los parámetros de cantidad y de calidad de agua tales como flujo, temperatura, oxígeno disuelto y salinidad.
- f. Los registros se anotarán en planillas elaboradas para tal fin. Los datos crudos deberán estar disponibles para su revisión, en caso que el SAG los solicite.

8. Medidas de Bioseguridad

- a. Durante todo el ensayo, y hasta el inicio de los procesos de desinfección final, en las unidades experimentales donde se ejecuten los desafíos con agentes patógenos, se deberá adoptar todas las medidas de bioseguridad que sean indispensables para garantizar que no habrá diseminación de agentes patógenos al medio ambiente.
- b. Las medidas a implementar en los centros de experimentación serán aquellas definidas por el Servicio Nacional de Pesca y Acuicultura en su normativa vigente.
- c. Para el caso de ensayos realizados en el extranjero, las medidas de bioseguridad serán definidas por la autoridad competente del país correspondiente.