

ÁMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULADOR
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS,
EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

EDICIÓN ORDINARIA

LA HABANA 09/07/2019

AÑO XX

NÚMERO: 00-345

SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmecmed.cu

ISSN 1684-1832

INFORMACIÓN A LOS LECTORES: En esta edición de nuestro Boletín se publica lo siguiente:

Contenido	Pág.
INSTRUCCIÓN No. 01 / 2018: Requerimientos para la autorización de producción y uso clínico institucional del radiofármaco Fluorodesoxiglucosa (^{18}F -FDG) de uso en el Centro Especializado en Diagnóstico y Terapia del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (cedt-CIMEQ). Implementación previa al registro y a la licencia sanitaria de operaciones farmacéuticas correspondientes.	1

REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
CECMED

DR. RAFAEL B. PÉREZ CRISTÍA
DIRECTOR GENERAL

INSTRUCCIÓN No. 01 / 2018

FUNDAMENTOS

Los radiofármacos son medicamentos que, por su aplicación con fines diagnósticos y terapéuticos, han adquirido gran importancia en la práctica clínica. Contienen una pequeña cantidad de principio activo conocido como "trazador", que se marca con un radionúclido haciendo que emitan una dosis de radiación utilizada tanto con fines diagnósticos como terapéuticos.

Esto ha impulsado una creciente disponibilidad y uso de la tomografía por emisión de positrones (PET), y actualmente juegan un papel esencial en el diagnóstico y manejo de enfermedades, en la oncología, neurología y cardiología clínica.

Debido al reducido período de semidesintegración de los radionucleidos empleados para marcar los fármacos utilizados, estos deben producirse mediante un ciclotrón situado junto al laboratorio de radiofarmacia y en su mayoría son liberados antes del completamiento de todos los ensayos del control de la calidad. Para los radiofármacos marcados con radionucleidos tales como carbono-11, nitrógeno-13 y oxígeno-15, la radiosíntesis debe llevarse a cabo al lado del tomógrafo, sin embargo, los radiofármacos fluorados, y en particular la Fluorodesoxiglucosa (^{18}F -FDG), pueden sintetizarse en una unidad de Radiofarmacia y ser distribuidos a centros equipados con una cámara PET.

Cuba inicia la producción de radionúclidos de corta vida en el año 2018, con el ^{18}F -FDG, y en correspondencia con estos preceptos, ha instalado un ciclotrón para su producción en el Centro Especializado en Diagnóstico y Terapia del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (cedt-CIMEQ) de la Habana, unidad donde se encuentra instalado un PET, lo cual marca en nuestro país una diferencia con la tradicional producción de medicamentos por parte de la Industria Farmacéutica Cubana.

Para regular las condiciones bajo las cuales deben fabricarse estos productos en particular, y que los fabricantes obtengan la Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas (LSOF), el CECMED aprobó en 2015, el Anexo No. 5, de la Regulación No. 16-2012 *Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos*, titulado *Buenas Prácticas para la Producción de Radiofármacos*, la cual contempla además en su Anexo No. 4, vigente desde el 2011, las *Buenas Prácticas para la fabricación de Productos Estériles*, cuyos requisitos también son de aplicación para los radiofármacos.

Para el Registro Sanitario (RS) de radiofármacos, no existe una regulación específica, sin embargo, en su condición de medicamento, deben cumplir con la Regulación No. 61-2012 Requisitos para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano, con las debidas acotaciones para este tipo de producto.

Por la novedad de esta tecnología en Cuba, el CECMED ha establecido una estrategia de gradualidad y un período de tránsito mediante la presente instrucción transitoria, que incluye una nueva modalidad especial previa al registro y licenciamiento, para obtener, mediante el cumplimiento de los requisitos indispensables e imprescindibles para cumplimentar la reglamentación vigente, una Autorización de Producción y una Autorización de Uso Clínico Institucional del (^{18}F -FDG), a modo de garantizar el acceso oportuno al radiofármaco sin interrumpir la curva de aprendizaje imprescindible para lograr los resultados de producción esperados y la preparación de la documentación para la solicitud de RS y la LSOF ante el CECMED.

La estrategia que se declara a través del presente instrumento jurídico, consta de un cronograma para la implementación de los requerimientos vigentes exigidos, según se manifiesta en el Anexo No.1 de la presente Instrucción. En cumplimiento de la primera y segunda etapa de este cronograma, el cedt-CIMEQ, obtendrá por el CECMED, mediante revisión del expediente entregado e inspección al sitio clínico, la Autorización de Producción y Autorización de Uso Clínico Institucional del ^{18}F -FDG.

En correspondencia a lo declarado con anterioridad, el CECMED, en su condición de Autoridad Reguladora Nacional, instruye con carácter transitorio lo siguiente:

INSTRUYO LO SIGUIENTE:

Para la implementación de los requerimientos vigentes exigidos, se establece un cronograma que consta de cuatro etapas que incluye como objetivo final la solicitud de la Licencia sanitarias de operaciones farmacéuticas y el Registro Sanitario.

I- Requerimientos para la Autorización de Producción del ^{18}F -FDG.

Base reguladora

- 1- Regulación No. 16-2012 *Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos.*
 - a. Anexo No. 04 *Buenas Prácticas para la fabricación de productos estériles.*
 - b. Anexo No. 05 *Buenas Prácticas de producción de radiofármacos.*

Personal

- Personal con formación para desarrollar las actividades asociadas a la Buenas Prácticas de producción de radiofármacos PET (^{18}F -FDG).
- Funciones bien definidas, evitando la dualidad de estas en determinado puestos de trabajo.

Instalaciones

- Diseñadas y construidas de conformidad con los elementos básicos establecidos en la regulación vigente, *Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos.* Además, en buen estado de conservación y limpieza.
- Planos con los flujos de materiales y personal.
- Calificación del sistema de ventilación, calefacción y aire acondicionado.
- Calificación de las celdas calientes, sistemas de contención (flujos laminares).
- Las operaciones asépticas serán realizadas en áreas clasificadas según se establece en *Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Estériles* Anexo 04.

Equipos

- Los equipos, instrumentos y accesorios estarán diseñados, contruidos, ubicados, adaptados y mantenidos según establece la Regulación 16-2012 *Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos* vigente.
- El montaje del equipo esterilizado así como de sus piezas (mangueras, tubos, filtros esterilizados, viales estériles cerrados y sellados, líneas de transmisión de fluidos selladas, etc.) se realizará en condiciones asépticas.
- Los guantes de los aisladores y celdas calientes, así como las mangas de los manipuladores de las celdas calientes serán revisados visualmente antes de su uso.
- Calificación de los módulos de síntesis química, sistema de dispensación del radiofármaco en los viales y equipos de control de calidad (autoclave, incubadoras, hornos, refrigeradores, congeladores, entre otros).

- Instrumentos y sistemas de medición calibrados (manómetros diferenciales, termohigrómetros, entre otros).

Materias primas

- Control de calidad de materias primas, materiales, productos intermedios y producto terminado (Certificado de Calidad) por ejemplo: Gases, Agua (blanco), Precursores de la síntesis (kit frío), ^{18}F (si procede como producto intermedio), Medios de cultivos, Filtros, materiales de envase entre otros.

Documentación

- Expediente maestro de la organización según regulación vigente.
- El expediente maestro del radiofármaco ^{18}F -FDG según Anexo 05 (descripción del proceso, controles de procesos y límites de aceptación correspondiente).
- Procedimiento de manejo y liberación de las materias primas, materiales de partida y producto terminado.
- Programa de monitoreo ambiental y sistemas críticos.
- Programa y procedimientos de limpieza y desinfección.
- Los registros de uso, limpieza, desinfección o esterilización y mantenimiento de los equipos principales.
- Procedimiento para el etiquetado y envasado de los radiofármacos para garantizar su protección de la alteración, la contaminación, mezclas y daños durante las condiciones establecidas de transportación, distribución, manipulación y uso.

Producción

- El registro de producción y control del lote producido de un radiofármaco (trazabilidad de todas las operaciones y controles realizados en las etapas críticas de fabricación).
- Definición de los parámetros de operación del proceso de síntesis química del ^{18}F -FDG (Declaración de los puntos críticos del proceso y sus controles).
- Monitoreo ambiental de partículas viables y no viables (reposo y operación).
- Chequeo de las condiciones de operación y de limpieza de los equipos previo a la producción antes de un lote (acondicionamiento de la instalación de producción y el equipamiento entre lotes).
- Se verificación de la integridad de los filtros utilizados en los pasos de filtración esterilizante.
- Las especificaciones de los radiofármacos, incluirán los índices de calidad al final del período de validez (por ejemplo, la concentración radioactiva, la pureza radionuclídica y radioquímica y la actividad específica).
- Los envases que contengan preparaciones radiofarmacéuticas, independientemente de su estado dentro del proceso de fabricación, estarán correctamente identificados mediante rótulos seguros.

Control de calidad

- Especificaciones de calidad, copia de la monografía y referencia de calidad del producto terminado (^{18}F -FDG).
- Los métodos de análisis serán adecuados para el uso previsto y serán lo suficientemente sensibles, específicos, precisos y reproducibles.
- Capacidad analítica para la liberación del producto terminado y de los controles de proceso correspondiente. (disponibilidad

de recursos analíticos y medios para realizar los ensayos previstos para el control de calidad del producto terminado).

- Procedimiento para el tratamiento de resultados fuera de especificación.
- Procedimiento para la toma de muestras (número suficiente de muestras de retención del producto terminado, para la realización de un nuevo análisis, las mismas serán retenidas por un período de tiempo científicamente justificado).
- Se dispondrán de los registros de todos los ensayos realizados, donde se evidencie el cumplimiento de las especificaciones.
- Antes de la liberación para la administración al paciente, se completarán todas las determinaciones de laboratorio que demuestren que el lote final del radiofármaco cumple con las especificaciones, excepto aquellas, debidamente autorizadas, como el ensayo de esterilidad y endotoxinas, que no pudieran realizarse en el tiempo de vida media del producto.

Validación

- Protocolo e informe de la simulación de las operaciones asepticas de medio de cultivo (doble del tamaño del lote comercial).
- Protocolo e informe de validación de la limpieza de equipos y áreas clasificadas.
- Protocolo e informe de validación de la síntesis química del ^{18}F -FDG.
- Evaluación y control de la integridad del sistema envase – cierre (comprobar la hermeticidad para evitar fugas o derrames).

II- Requerimientos para la Autorización de Uso Clínico institucional del ^{18}F -FDG

Base reguladora

- 1- Regulación No. 61-2012 *Requisitos para el registro sanitario de Medicamentos de uso humano.*
- 2- Regulación No. 23-2000 *Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos. Nuevos y conocidos.*
- 3- Regulación No. 14-2009 *Textos para impresos e información para medicamentos de uso humano de producción nacional.*

Información Administrativa y legal

- Del solicitante: Nombre oficial, dirección completa, teléfono y correo electrónico.
- Del fabricante: Nombre oficial, dirección completa, teléfono y correo electrónico.
- Copia de la autorización de producción del ^{18}F -FDG, emitida por el Departamento de Vigilancia e Inspecciones del CECMED (o al menos copia de la solicitud presentada al CECMED).

Información general del producto

- Nombre del producto.
- Rango de actividad por unidad de dosis.
- Forma farmacéutica.
- Vía de administración.
- Presentación: envase primario y secundario.
- Uso clínico previsto.
- Muestras de materiales de envase impresos (o proyecto de texto).

- Descripción e interpretación de la clave del lote.
- Periodo de validez propuesto.
- Condiciones de manipulación y transportación.

Información de calidad

De las materias primas y materiales de envase:

- Certificado de análisis de proveedores que avalan la calidad de los materiales de partida, productos intermedios Gases, Agua (blanco), Precursores de la síntesis (kit frío), ^{18}F (si procede como producto intermedio), FDG, entre otros.

Del sistema envase – cierre debe brindarse la siguiente información:

- Especificaciones de calidad de los materiales de envase en contacto directo con el producto. (Descripción de los materiales de envase primario incluyendo capacidad o volumen, dimensiones, color, entre otros).
- Descripción del tipo y especificaciones del material que está constituido el sistema envase – cierre.
- Información de la protección que brindan al medicamento del producto terminado (^{18}F -FDG).
- Descripción de la composición del producto terminado (componente, función, y referencia de calidad). Se declaran todos los componentes que intervienen en la formulación, aunque no aparezcan en el producto final.
- Especificaciones de calidad, copia de la monografía y referencia de calidad.
- Desempeño de los métodos analíticos para la evaluación del producto terminado.

Información del proceso productivo

- Descripción detallada de todas las etapas del proceso productivo para la obtención del producto terminado.
- Declaración de los parámetros de operación de los puntos críticos del proceso.
- Diagrama de flujo y controles de proceso para cada etapa con los respectivos límites de aceptación.
- Protocolo e informe de validación del proceso de producción de la síntesis química del ^{18}F -FDG.

Información de Estabilidad

- Información del proveedor que ampara el periodo de vigencia y condiciones de almacenamiento de las materias primas: Agua (blanco), Precursores de la síntesis (kit frío), entre otros.
- Información técnica que respalda el periodo de vigencia (tiempo de semidesintegración) y condiciones de almacenamiento, manipulación y transportación del producto terminado.

Información del uso clínico

- Resúmenes de los estudios clínicos realizados y copias de publicaciones nacionales e internacionales en revistas de impacto científico técnico.

Etiquetado de los bulbos y embalaje – información reflejada en la etiqueta

- Contenido.
- Nombre del producto.
- Actividad total.

- No. de dosis.
- Sitio de fabricación.
- Identificación del lote.
- Fecha y hora de fabricación.
- Destino.

La presente Instrucción es de carácter transitorio y estará vigente a partir de la fecha de su firma y hasta que sea otorgada la Licencia Sanitaria de Operación Farmacéutica (LSOF) y el Registro Sanitario del ¹⁸F-FDG al Centro Especializado en Diagnóstico y Terapia (cedt-CIMEQ).

COMUNÍQUESE al Director del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ), Viceministro de Asistencia Médica del MINSAP, Director del Centro Especializado en Diagnóstico y Terapia (cedt-CIMEQ), Director del Departamento de Atención Médica del MINSAP y al Director del Departamento de Medicamentos y Tecnologías del MINSAP.

Regístrese y archívese un original en el protocolo de resoluciones de la Asesoría Jurídica del Centro, desde el que se emitirán las copias fieles que sean menester.

PUBLÍQUESE en el Ámbito Regulador, órgano oficial del CECMED para su general conocimiento.

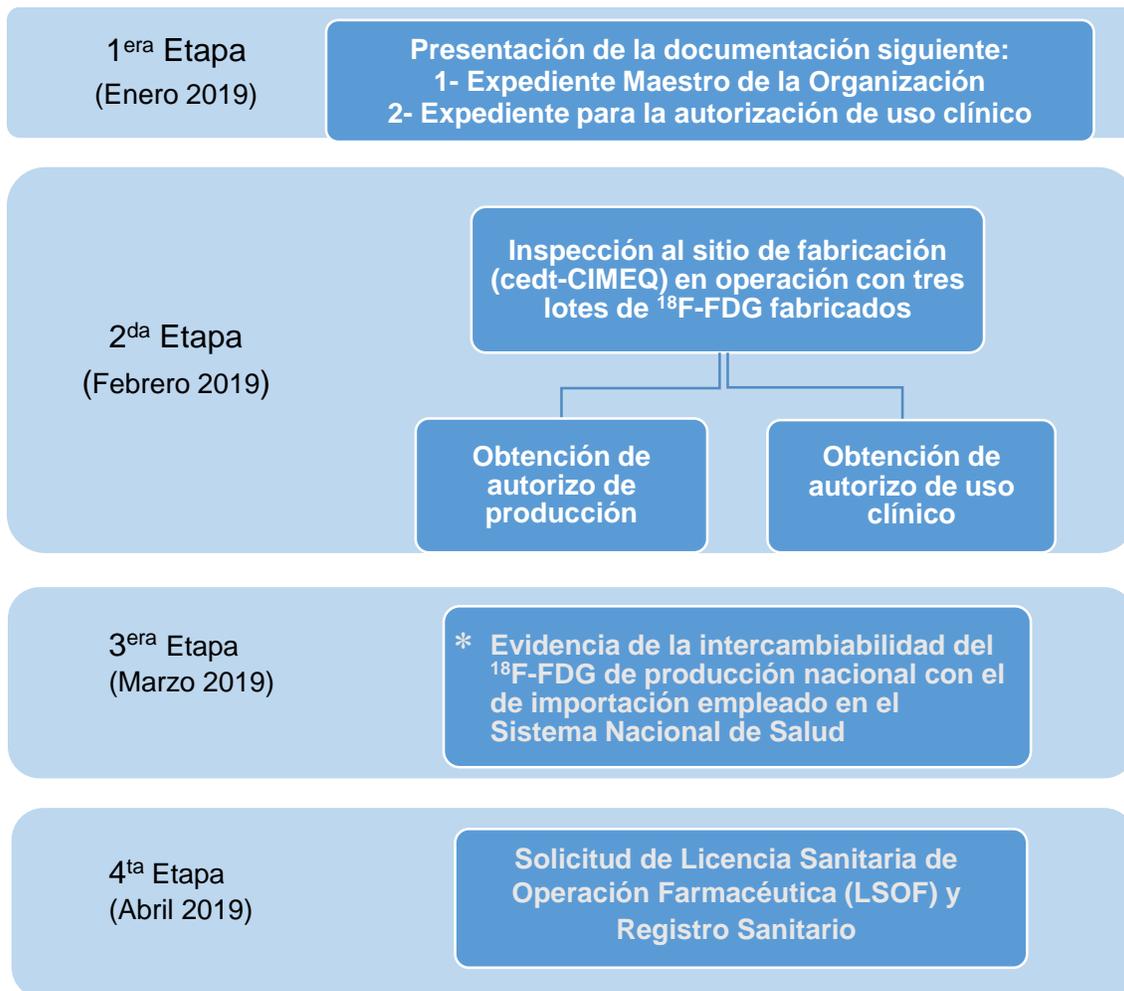
DADA en La Habana a los 17 días del mes de diciembre del año 2018.

“Año 60 de la Revolución”.

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá
Director General

ANEXO 1

Cronograma para la obtención de la Licencia Sanitaria de Operación Farmacéutica (LSOF) y el Registro Sanitario del ¹⁸F-FDG²²:



* Estudio comparativo de la data clínica para evaluar la eficacia del producto terminado ¹⁸F-FDG de producción nacional con el ¹⁸F-FDG de importación (posterior a la obtención del autorizo de uso clínico).

ANEXO 2

DEFINICIONES

Autorización de producción: Autorización para la producción del ^{18}F -FDG en el Centro Especializado en Diagnóstico y Terapia (cedt-CIMEQ).

Autorización de uso clínico: Autorización para utilizar el ^{18}F -FDG solo en el Centro Especializado en Diagnóstico y Terapia (cedt-CIMEQ).

Ciclotrón: Resonador magnético ó desintegrador atómico. Este suministra energías muy elevadas a los iones positivos (Decenas de millones de electronvoltios), con estos iones positivos de alta energía se bombardean algunas sustancias que se convierten en radioactivas y generalmente se desintegran.

Intercambiabilidad: Estudio comparativo de la data clínica para evaluar la eficacia del producto terminado ^{18}F -FDG de producción nacional con el ^{18}F -FDG de importación. (Posterior a la obtención del autorizo de uso clínico).

Medicamentos de Uso Humano: Toda sustancia natural o sintética o mezcla de éstas que se destine a la administración en el hombre con fines de curación, alivio, tratamiento, prevención y diagnóstico de las enfermedades o de sus síntomas; para el restablecimiento, la corrección o la modificación de funciones orgánicas en el hombre. Su acción generalmente se logra por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos.

Radiofármaco: Medicamento especial que cuando está preparado para su uso, contiene uno o más radionúclidos (isótopos radioactivos) en su composición y se utiliza en seres humanos para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

La edición de este número estuvo a cargo de un grupo de trabajo coordinado por la Sección de Políticas y Asuntos Reguladores del CECMED integrado por:

M. Sc Yaquelín Rodríguez Valdés

Lic. Luis Gálvez Quintana

Lic. Humberto Ugarte Peñate

Dra. C. Celeste Sánchez González

M. Sc Miriam Bravo Vaillant