

**REPUBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PUBLICA**

BURO REGULATORIO PARA LA PROTECCION DE LA SALUD PUBLICA

REGULACIÓN No. 30 - 2002

**REQUISITOS PARA LAS SOLICITUDES DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO DE PRODUCTOS ALERGÉNICOS**

1. GENERALIDADES

- 1.1 Los Requisitos vigentes para el Registro, Renovación y Modificación de Medicamentos de Uso Humano, describen cuales son los tipos o clases de productos que serán objeto de estos trámites. Entre ellos se encuentran los medicamentos de origen biológico como las vacunas y los sueros inmunes. En esta amplia categoría se insertan los **productos alergénicos**, los cuales se encuentran ubicados en V01AA, según la Clasificación Anátomo-Terapéutica y Química (ATC) de los medicamentos.
- 1.2 Un producto alergénico es aquel que está destinado a identificar o inducir una alteración específica adquirida en la respuesta inmunológica ante un agente alergenizante, y que son administrados al hombre para el diagnóstico, prevención o tratamiento de alergias. Los mismos comprenden los extractos alergénicos para el diagnóstico *in vivo* mediante pruebas cutáneas, alergenos para pruebas de parche y aquellos extractos dirigidos a la inmunoterapia (vacunas).

Para el propósito de este documento, los productos alergénicos son divididos en dos categorías:

- a) productos alergénicos producidos industrialmente que contienen una sustancia alergénica o una mezcla definida, tanto para ser utilizados en el diagnóstico *in vivo*, como para el tratamiento de enfermedades alérgicas, y comercializados como productos farmacéuticos.
- b) productos alergénicos preparados sobre la base de una prescripción individualizada, por un personal médico capacitado y autorizado para ello. Esta categoría de productos está limitada a laboratorios nacionales. El control de su preparación, dispensación y uso estará sometido a regulaciones específicas del Grupo Nacional de Alergia del Ministerio de Salud Pública.
- 1.3 En lo adelante, lo referido en este documento solo aplica a los productos alergénicos preparados industrialmente, y que han sido categorizados según el inciso a) anteriormente descrito.
- 1.4 El éxito de la inmunoterapia es particularmente dependiente del uso de productos de alta calidad, adecuadamente estandarizados y producidos con alto grado de consistencia. Es por ello que la OMS recomienda la adopción de procedimientos estandarizados que puedan ser interpretados por todos. En esta dirección deben encaminar su trabajo los productores y el CECMED, como Autoridad Nacional de Control.
- 1.5 Con el objetivo de facilitar y agilizar el proceso de revisión de las solicitudes de Registro para los productos de la categoría que hacemos referencia en este documento, es que hemos desarrollado el mismo, en calidad de requisitos particulares^(*) para todos aquellos productores de productos alergénicos. El mismo ha sido fruto de las revisiones y consultas realizadas por el CECMED y los productores de alergenos, en particular el

(*) Para la preparación del dossier, tanto para su contenido como el formato de la documentación a presentar se debe consultar, además, los Requisitos para la Inscripción, Renovación y Modificación de las Solicitudes para el Registro de Medicamentos de Uso Humano, 2000.

Centro Nacional de Biopreparados (BioCen) y el Grupo Nacional de Alergia.

2. DEFINICIONES

Extracto concentrado: Es aquel extracto derivado de la misma y única materia prima alergénica, que es utilizado en la producción de más de un lote de producto y del cual se preparan directamente las mezclas y diluciones finales.

Familia taxonómica: La sistemática, es el estudio de la diversidad, la similitud y la interrelación de los microorganismos para los propósitos de la taxonomía. La taxonomía incluye la clasificación, nomenclatura e identificación. La clasificación utiliza el conocimiento proveniente del estudio de los microbios en un intento de distribuirlos de una manera ordenada en grupos similares o relacionados (taxones). La nomenclatura es el sistema de asignación de nombres a los grupos taxonómicos de acuerdo con los códigos y normas internacionales. La identificación es el proceso de determinar a cuál de los grupos taxonómicos pertenece un microorganismo.

Materiales de partida: Los productos alergénicos son generalmente obtenidos por medio de la extracción o formulación de componentes activos obtenidos a partir de diferentes fuentes naturales (materia prima alergénica). Estas pueden ser pólenes, insectos (incluyendo venenos), hongos, animales, alimentos y sustancias químicas. Estas fuentes naturales El producto de la extracción puede contener un alérgeno o una mezcla de varios de ellos.

Productos alergénicos: Aquellos productos que son administrados al hombre para el diagnóstico, prevención y tratamiento de alergias. A los efectos de estos Requisitos, se considera el término **vacuna** para identificar aquellos productos alergénicos utilizados con fines terapéuticos, mientras que el término extracto alergénico está destinado a identificar aquellos utilizados con fines diagnósticos.

Producto terminado: Se refiere a la forma de dosis, en su envase final o definitivo. El producto alergénico terminado puede contener un solo componente alergénico, mezclado con otros alérgenos, diluido, adsorbido o en forma liofilizada. Para los productos liofilizados, el diluyente se considera como parte del mismo.

Sustancia biológicamente activa (componente alergénico, ingrediente activo): La sustancia biológicamente activa es la solución intermedia estéril, derivada de la extracción del material de partida que contiene el ingrediente farmacéutico activo. Esta solución intermedia también puede ser llamada granel, "bulk" o extracto concentrado. La solución intermedia se deriva de un mismo material de partida y puede ser envasada directamente en el envase final, o utilizado como extracto concentrado para la preparación de al menos un lote de producto. El extracto concentrado o solución intermedia puede ser objeto de mezclas para la obtención de diferentes productos alergénicos o para la preparación de diferentes diluciones del mismo.

3. PARTES INTEGRANTES DE LA DOCUMENTACION DE REGISTRO

El expediente contentivo de la documentación para la Solicitud de Autorización de Comercialización o registro de un producto, según la categoría del medicamento, consta de las siguientes parte:

PARTE I: Información Administrativa

PARTE II: Información Químico-Farmacéutica y Biológica

PARTE III: Información Preclínica
Farmacología
Toxicología

PARTE IV: Información Clínica
Farmacología Humana
Ensayos Clínicos

La estructura del dossier contentivo de la Solicitud de Autorización de Comercialización se encuentra en total correspondencia con los Requisitos para la Solicitud de Registro, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano actualmente vigente en nuestro país. Sin embargo, el formato y contenido se han adecuados teniendo en consideración las particularidades inherentes a la producción y control característicos del tipo de productos a los cuales está dirigido este documento.

PARTE I. INFORMACION ADMINISTRATIVA

IA. DATOS GENERALES DEL SOLICITANTE Y PRODUCTOR

- a. Nombre, dirección, vías de localización y carácter de la institución solicitante.
- b. Nombre y dirección y vía de localización del(los) fabricante(s). En caso de que más de un fabricante intervenga en la elaboración del medicamento, se identificará cada uno de ellos, refiriéndose la(s) etapa(s) del proceso en la(s) que se encuentra(n) involucrado(s).
- c. Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación del (los) fabricante(s) en el que se especifique que él (los) mismo(s) está(n) sometido(s) a inspecciones periódicas por la Autoridad Reguladora de Medicamentos. Para fabricantes extranjeros este certificado debe ser emitido por las autoridades de salud del país de origen y oficializado por la Embajada Cubana correspondiente. Este certificado debe presentarse cada 5 años para los fabricantes extranjeros, según proceda.
- d. Cuando el Titular del Registro sea una firma farmacéutica extranjera que esté representada en nuestro país por una sucursal o un agente, debe presentar copia de la acreditación correspondiente en la Cámara de Comercio de Cuba.
- e. Para productos de importación se requiere Certificado de Producto Farmacéutico o Certificado de Libre Venta, emitido por las autoridades de salud del país origen y oficializado por la Embajada de Cuba, el cual debe presentarse cada 5 años, cuando se proceda a la renovación del registro.
- f. Certificado del Registro de Marca en Cuba para los productos con nombres que no sean genéricos o no utilicen la denominación común internacional.

IB. INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

- a. Nombre del medicamento (comercial o genérico).
- b. Nombre del principio biológicamente activo (extracto alergénico), indicando el nombre científico del género y la especie, así como otro nombre común.
- c. Fortaleza, concentración o dosis por unidad posológica.
- d. Forma farmacéutica.

- e. Vía(s) de administración.
- f. Presentación(es), incluyendo el envase primario y secundario.
- g. Clasificación farmacológica según el Sistema Anatómico-Terapéutico y Químico (ATC).
- h. Propuesta de nivel de dispensación del medicamento.
- i. Acción terapéutica:
 - Propiedades farmacológicas y toxicológicas
 - Indicaciones
 - Contraindicaciones
 - Advertencias y precauciones
 - Uso en embarazo y lactancia
 - Interacciones e incompatibilidades
 - Efectos secundarios
 - Intoxicación, síntomas, tratamiento de urgencia y antídotos
 - Modo de preparación
 - Posología
- j. Descripción e interpretación de la clave del lote y de la fecha de vencimiento.
- k. Período de validez propuesto para el producto sin reconstituir y reconstituido, según proceda.
- l. Condiciones de almacenamiento propuestas para el producto sin reconstituir y reconstituido, según proceda.
- m. Información sobre patentes, tanto para los principios activos como para el producto terminado.
- n. Información relativa al registro del medicamento en otros países y sus respectivas fechas de inscripción.
- o. Categoría del medicamento en Cuba.
- p. Muestras por duplicado, de los proyectos de formato de los materiales de envase impresos propuestos para la circulación del producto en el país, incluyendo la literatura interior (prospecto o inserto) e información para médicos o monografía del producto.

Los textos para materiales de envase impresos e información para médicos de los medicamentos nacionales se confeccionará de acuerdo a la metodología vigente. Para los productos importados, estos materiales serán aceptados según fueron aprobados en el país de origen, siempre y cuando se ajusten a la información descrita en la Parte V de este documento, y la misma se presente en idioma español, o a dos idiomas, incluyendo el español. Los textos de los materiales de envase secundarios, tanto para productos nacionales como de importación, incluirán el número de Registro otorgado en Cuba a los efectos de la aprobación de su inscripción en el registro sanitario nacional. En el caso de los textos para productos nacionales, se debe observar la metodología descrita en la Regulación 14/98 del CECMED.

PARTE II. INFORMACION QUIMICO-FARMACEUTICA Y BIOLOGICA

Como generalidad, la presentación de la documentación que corresponde a esta parte de la solicitud debe enfocarse hacia la demostración del desarrollo, producción y control del producto en correspondencia con el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Producción y de las normas y principios tomados en cuenta durante todo el proceso de desarrollo del producto. Especial interés debe prestarse a los datos referidos al desarrollo de los materiales utilizados en los ensayos preclínicos y clínicos.

Se deben presentar todas las pruebas de control del ingrediente activo y los excipientes utilizados en la formulación del producto, así como los datos referidos al desarrollo o

adecuación de los materiales de envase seleccionados.

Todas las técnicas analíticas utilizadas como parte del control del ingrediente activo, así como las del propio producto final deben ser descritas en detalle, de forma tal que pueden ser reproducibles y comprobadas. Todos los procedimientos deben estar avalados con los correspondientes estudios de validación.

Se deberá presentar todo tipo de evidencias (ej.: fotos, cromatogramas, gráficos, etc.) que se consideren relevantes para la demostración de los resultados, sean positivos o aquellos que sean desfavorables.

IIA. COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO

IIA.1. Composición del producto

La composición del producto deberá reflejarse según se recomienda en los Requisitos para la Solicitud de Registro, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano actualmente vigente.

La composición debe presentarse en forma de tabla, como sigue:

Cada unidad de dosis (peso / volumen) contiene:

Nombre del componente	Cantidad en unidad de medida y/o porcentaje	Función	Referencia de calidad
Principios Activos (extracto alérgico)			
Sustancias Auxiliares			
Adyuvantes			

IIA.2. Envase

Se deberá brindar información sobre el sistema envase / cierre (características, composición, naturaleza del envase, etc.).

IIA.3. Fórmula utilizada en los ensayos clínicos

Debe presentarse la formulación utilizada en los ensayos clínicos realizados con el producto. Esta formulación deberá estar en correspondencia con aquella utilizada en los ensayos preclínicos. En casos de no existir correspondencia entre ellas, se deberá justificar las modificaciones efectuadas.

IIA.4. Desarrollo farmacéutico

En este acápite se presentará una información detallada sobre el proceso de desarrollo de la formulación que se propone, su composición, elección de sus ingredientes, estudios desarrollados con relación a la demostración de la compatibilidad entre el producto y el sistema envase / cierre seleccionado, descripción de los ensayos efectuados durante la etapa de desarrollo y sus correspondientes estudios de validación.

IIB. PRODUCCION Y CONTROL DE LOS MATERIALES DE PARTIDA E INGREDIENTES ACTIVOS

Este acápite esta dirigido a la presentación de la documentación correspondiente a la producción y control del ingrediente activo, así como los excipientes descritos o no en los compendios farmacopeicos oficiales en nuestro país (ver lo descrito al respecto en los Requisitos para la Solicitud de Registro, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano) y los materiales de envase primarios. Las técnicas analíticas deben ser lo suficientemente descritas, de manera que estas puedan ser reproducidas.

IIB.1. Ingrediente activo

La producción del principio activo, ya sea por fermentación, cultivo, aislamiento o síntesis, por lo general conlleva a una serie de etapas o procedimientos subsecuentes para lograr la preparación, caracterización y purificación de intermediarios que eventualmente culminan con la obtención de la sustancia deseada. La calidad de la sustancia resultante no puede asegurarse solamente con la ejecución de procedimientos analíticos, sino que paralelamente se debe observar un adecuado control del proceso de producción.

El componente alergénico debe ser obtenido a partir de una fuente de sustancias alergénicas apropiada. Se deberá presentar información detallada sobre el cultivo, cosecha, inactivación, almacenamiento, extracción y purificación.

a) Descripción

Esta sección debe ser completada para la sustancia biológicamente activa presente en el producto final, suministrándose una descripción clara del mismo, su nombre (incluyendo el organismo fuente del aislamiento, la cepa, la designación del clón para el caso de aquellos principios activos obtenidos por la vía del ADN recombinante), nombre químico u otros nombres que se le atribuyan.

La descripción debe incluir también, la fuente alergénica que da origen al ingrediente activo (ácaros, hongos, alimentos, mamíferos, y otros), su nombre científico, género de la especie, nombre común, información sobre la recolección, pre-tratamiento y almacenamiento, suministrador de la fuente de obtención que da origen al ingrediente activo, así como las propiedades químicas y físicas de este. Se debe presentar información sobre cualquier otro tipo de sustancia (inactiva) que acompañe o este presente conjuntamente con la sustancia biológicamente activa.

Las especificaciones de la Materia Prima Alergénica (fuente alergénica) asegurarán que la composición cualitativa y cuantitativa sea uniforme, y se establecerán los métodos de control

para determinar su identidad y pureza. A continuación se describen algunas de las fuentes alergénicas más comunes e identificadas en nuestro país, y sus controles cuando son utilizadas en la fabricación de productos farmacéuticos.

Ácaros

Se describirá el método de cultivo, así como el origen de los componentes del medio de cultivo, declarándose cualquier sustancia de origen animal o humano que se utilice como parte de este. La alergenicidad del medio de cultivo será la mínima, de manera que no se produzcan reacciones no específicas en el producto final. Durante el cultivo de ácaros de una determinada especie, esta no tendrá más del 1% de ácaros pertenecientes a géneros diferentes, y no más del 5% de ácaros pertenecientes a otras especies del mismo género. Se debe describir el método utilizado para la identificación de ácaros contaminantes, inspección de los cultivos y frecuencia con la que se realiza la misma.

Hongos o mohos

Se especificará(n) la cepa(s) utilizada(s), su método de cultivo, así como el origen de los componentes del medio de cultivo. Debe evitarse el empleo de cepas tóxicas, conocidas por su capacidad de producir micotoxinas (ej.: aflatoxinas), debiéndose justificar debidamente el uso de las mismas. En ese caso las condiciones de cultivo deberán ser validadas con vistas a brindar evidencias que demuestren que no se producen micotoxinas. La fuente del material alergénico debe ser descrita en detalle.

De manera particular, se deberá tener en consideración la observancia de requerimientos adicionales, en dependencia de la fuente de origen (ej.: pólenes, mohos, ácaros, alérgenos animales, y otros).

b) Caracterización

Esta sección estará destinada a la descripción de todos los ensayos que se efectúan para proceder a la caracterización de la sustancia activa con respecto a su identidad, pureza, potencia y estabilidad.

Los resultados deben incluir datos actualizados, en forma de tabla, copias legibles de cromatogramas, fotografías, densitogramas, dibujos, histogramas u otros. Los resultados para los ensayos cuantitativos deben presentarse con el dato actual y real, sin la utilización de términos como “pasa el ensayo”, “cumple”.

Los valores de potencia se deberán expresar en unidades de actividad biológica, siempre que sea posible, sin dar lugar a ambigüedades para evitar confusiones con otros sistemas de unidades. La caracterización puede incluir (pero no se limita) métodos de ensayo como Western Blot, ELISA, electroforesis, HPLC, determinación de la distribución del peso molecular por SDS-PAGE, pruebas cutáneas (Skin Prick Test), u otros que resulten adecuados para los fines que se persiguen.

Se deberá presentar la descripción y los resultados de los ensayos *in vivo* o *in vitro* relevantes (bioensayos) realizados por el fabricante sobre la referencia interna (RI), para demostrar la potencia y la actividad de la sustancia activa. La RI debe ser caracterizada usando métodos

adecuados como los descritos anteriormente. Los alérgenos individuales deberán ser identificados usando la nomenclatura internacional establecida. Para aquellos casos en que en los momentos de presentar la Solicitud de Autorización de Comercialización no se disponga de referencias de identificación de alérgenos mayores, se deberá demostrar la existencia de componentes alérgénicos, empleando sueros humanos o los antisueros correspondientes, cuya especificidad deberá ser determinada previamente, probándose que los mismos se corresponden con el material alérgico presente en el producto. La potencia de la RI debe estar expresada en términos de Unidades de Actividad Biológica. Aspecto relevante en relación con la RI, es la demostración de su estabilidad, la cual deberá ser debidamente fundamentada.

La RI previamente caracterizada y estandarizada será usada para probar la consistencia lote a lote, empleando los métodos descritos anteriormente. La elección de un método específico debe ser debidamente justificada y se deberán documentar los límites de aceptación del ensayo. En el caso que se utilicen anticuerpos específicos en ensayos inmunoquímicos o serológicos, se deben presentar las características de los mismos. Se deberá brindar información sobre las condiciones de almacenamiento y el período de validez del material de referencia correspondiente.

c. Descripción del proceso de producción

El proceso de producción del ingrediente activo debe ser descrito paso a paso (extracción, filtración, clarificación, concentración, fraccionamiento, purificación, esterilización, y otros), incluyendo un diagrama de flujo, señalando los pasos críticos del mismo. Se deberá brindar información sobre la composición y tamaño de un lote típico de producción.

Se debe declarar la existencia de cualquier producto intermedio, en cuyo caso, se deberán describir los controles que se aplican en esta etapa.

Igualmente, el proceso de obtención del producto final debe ser descrito con el mayor nivel de detalle posible en cada una de sus etapas. Se presentará un diagrama de flujo del mismo, con las notas aclaratorias que correspondan en cada etapa.

Se deberá definir un lote típico de producción: composición cuali-cuantitativa y tamaño del lote.

Teniendo en consideración la complejidad de este tipo de producción, donde el producto alérgico generalmente consiste en una mezcla de componentes con características alérgicas y otros que no se comportan de la misma manera, en la práctica resulta difícil lograr una estandarización de los EA. Por tal motivo se hace necesario que cada productor establezca una Referencia Interna (RI) para cada uno de sus EAs, siempre y cuando no se disponga de una Referencia Internacional reconocida. La RI será, en todo caso, un lote típico de producción completamente caracterizado, el cual servirá de base para la demostración de la consistencia lote a lote, del proceso de producción. Para los efectos de una Solicitud de Autorización de Comercialización, será necesario presentar los resultados de al menos 3 lotes consecutivos del producto final obtenidos con lotes diferentes del ingrediente activo. Se incluirán los resultados analíticos correspondientes a la RI.

Se deberá brindar información sobre los criterios de aceptación / rechazo y de reprocesos, para cada etapa del proceso de producción, y se adjuntará el Protocolo Resumido de Producción y Control de Lote.

En los casos que así se requiera, debe brindarse la descripción de los procedimientos utilizados para garantizar la cadena de frío.

De manera general, la descripción del proceso en producciones biológicas, incluidas las biotecnológicas, deberán ajustarse a las normativas establecidas por el Comité de Expertos en Productos Biológicos de la Organización Mundial de la Salud, recogidas en la Serie de Informes Técnicos de la OMS, y en los casos procedentes, a las Normas de otras Autoridades y Organismos Reguladores como, FDA (Food and Drug Administration de los Estados Unidos), EMEA (European Medicinal Products Evaluation Agency de la Unión Europea).

d. Información sobre el (los) fabricante (s)

La Solicitud de Comercialización debe incluir todas las partes involucradas y responsabilizadas con la producción de la sustancia activa. Esto incluye locales o sitios propios del productor. Se deberá brindar una breve información sobre las operaciones que se realizan por cada parte, incluyendo un diagrama de flujo que permita seguir los pasos durante todo el proceso con los que están responsabilizados cada una de las partes.

De estar disponible, se debe presentar un diagrama físico (ingeniero) resumido de la instalación o instalaciones donde se realiza esta etapa del proceso de producción.

Debe presentarse un listado completo de todas las sustancias que se fabrican o manipulan en las mismas áreas usadas para la producción de la sustancia biológicamente activa objeto de la solicitud, indicándose las bases (por campaña, continuada) sobre las que se lleva a cabo la producción de estas sustancias y si las mismas son producidas utilizando el mismo equipamiento. Si este fuera el caso, se deberán describir los procedimientos de limpieza del equipamiento utilizado, y los estudios de validación realizados al efecto.

IIB.2. De las materias primas auxiliares

En los casos en que se trate de ingredientes que no presenten una monografía dada en ninguna de las farmacopeas oficiales en nuestro país, y para los excipientes que se usen por primera vez en productos medicinales, se deben presentar los ensayos que se realizan para el control de los mismos, incluyéndose los rangos de aceptación. Además de lo anterior, se presentará la descripción completa del método de comprobación analítica y el correspondiente certificado de comprobación.

IIC. METODO DE PREPARACION DEL PRODUCTO FINAL

IIC.1. Fórmula de fabricación

Se debe describir la fórmula típica para la fabricación de un lote del producto terminado y el tamaño de un lote típico de producción.

Para el caso de productos liofilizados, se describirá también en esta sección lo referente a la solución diluyente de extractos, si fuera procedente.

IIC.2. Proceso de fabricación

El proceso de fabricación del producto final debe describirse con suficiente detalle, siguiéndose

un orden lógico en la descripción de las operaciones y controles que se realizan en esta etapa. Se deberá incluir el diagrama de flujo del proceso, haciéndose referencia a los puntos críticos del mismo. La descripción del proceso deberá incluir detalles de cualquier proceso o proceder

utilizado, de manera especial el proceso de esterilización, llenado, adsorción, modificación química o física de la materia prima activa, liofilización, la adición de cualquier tipo de preservos, antioxidantes, estabilizantes, etc. En caso de que se utilicen materiales de origen humano o animal, encontrándose estos presentes en el producto final, se deberá presentar información relacionada con los aspectos de seguridad respecto a la posible transmisión de agentes o entidades infecciosas.

Para el caso de productos liofilizados, y de ser procedente, se describirá también en esta sección lo referente a la solución diluyente de extractos.

IIC.3. Validación del proceso de fabricación

Se brindará información sobre los estudios de validación de los pasos críticos del proceso que pudieran influir significativamente en la calidad y en el cumplimiento de las especificaciones del producto final.

IIC.4. Información sobre el (los) fabricante(s)

Para completar esta sección se tendrá en consideración lo planteado en el acápite II.B.1., inciso d), pero con el particular que se trata del producto terminado.

IID. ESPECIFICACIONES DE CALIDAD DEL PRODUCTO TERMINADO

Se reflejarán todos los ensayos de control y sus rangos de aceptación en forma tabla y se adjuntará la descripción completa de los métodos analíticos, debiéndose justificar cuando por las características propias del producto, no se disponga de los métodos de ensayo adecuados y se utilicen métodos alternativos. Este principio resultará válido para todas las diluciones derivadas del EA.

La potencia estimada, derivada del ensayo de actividad alérgica total, deberá ser no menor del 50% y no mayor del 200% de la potencia declarada.

Se incluirá al menos una prueba de identidad o composición en comparación con la RI, mediante la determinación del perfil de proteínas o antígenos. Estas pueden ser: electroforesis, isoelectroenfoque, métodos cromatográficos, Western Blotting, inmunoelectroforesis, u otras que se consideren adecuadas. En el caso que estas pruebas no sean aplicables al producto terminado (productos modificados o adsorbidos), se efectuarán en algún momento del proceso de producción (preferiblemente antes de efectuar la modificación o la adsorción de la proteína o antígeno). Para los productos adsorbidos, se especificará, además, la actividad alérgica residual libre.

Cuando se determine la potencia alérgica (UB/mL, u otras unidades de actividad alérgica), se podrá omitir el ensayo de contenido de proteínas totales. De no ser el caso, se deberá realizar el ensayo (con un criterio aceptación entre el 80 y el 120%).

Los ensayos de control estarán en correspondencia con la forma farmacéutica en que se

presenta para su comercialización el producto final, y estarán dirigidos a garantizar un producto con calidad y seguridad demostradas.

La metodología analítica debe ser validada. La aplicación de métodos estadísticos adecuados servirán para demostrar la precisión de los métodos de control. Cualquiera extrapolación de los datos obtenidos producto de la validación de un método aplicado a un producto en particular, deberá ser suficientemente documentada.

II.E. DE LOS MATERIALES DE ENVASE

Se reflejarán los ensayos y rangos de aceptación para los materiales de envase en contacto directo con el producto. Se aceptará la certificación de calidad emitida por el proveedor de los mismos.

II.F. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Se presentarán los resultados del estudio en las condiciones de almacenamiento y envase propuestos para componentes activos y producto terminado, especificando los métodos analíticos utilizados e incluyendo tablas de resultados de los índices evaluados a través del tiempo, ecuaciones y gráficos (cuando proceda). Tomando como base los resultados que se obtengan a partir de los estudios y análisis realizados, se elaborará la propuesta de tiempo de validez o vencimiento en las condiciones pre-establecidas. No menos del 30% de la actividad alérgica declarada deberá ser mantenida al final del tiempo de estabilidad reivindicado.

La información a presentar será el resultado del análisis de tres lotes consecutivos, como mínimo, los que deberán ser obtenidos a partir de lotes de componentes activos diferentes. Se deberá tener en consideración que la presentación de resultados de menos de tres lotes (dos) incrementará el riesgo estadístico implicado en los métodos de ensayo. Aunque este último aspecto no se considera como posible en ninguna de las regulaciones emitidas por el CECMED hasta la fecha, se podrá hacer una evaluación caso a caso, previo contacto entre el productor y los funcionarios del CECMED responsables de la evaluación de estos productos.

El protocolo de estabilidad requerirá de una revisión cuidadosa, tomando en consideración la variabilidad inherente a los métodos de ensayo para la determinación de la potencia relativa.

Cuando se presenten solamente los estudios de vida de estante, los mismos deben amparar como mínimo un período de validez de 12 meses.

En los productos que requieren ser reconstituidos para su uso, deben brindarse los estudios de estabilidad con la propuesta de condiciones de almacenamiento y el tiempo de conservación una vez reconstituidos.

El concepto de familia taxonómica podrá aplicarse para estos estudios de estabilidad. Quiere esto decir que los datos obtenidos del estudio para un miembro de una familia dada, podrán ser extrapolables hacia otros miembros de la misma familia, siempre y cuando se argumente y justifique dicho proceder.

Se presentarán además, estudios de estabilidad que avalen el tiempo de validez y las condiciones de almacenamiento propuestas para la sustancia biológicamente activa y productos intermedios que requieran almacenamiento. Deberán presentarse estudios de vida

de estante, realizados por todo el tiempo de validez propuesto. Los resultados de los estudios acelerados serán considerados como información de soporte del período de validez en las condiciones de almacenamiento propuestos.

La documentación sobre los estudios de estabilidad debe brindar la información siguiente:

- Nombre del medicamento
- Forma farmacéutica y fortaleza
- Condiciones de almacenamiento
- Características y tipo del envase primario utilizado
- Índices de calidad estudiados y límites de aceptación incluyendo productos de degradación
- Métodos de análisis utilizados
- Lotes seleccionados, aclarando sobre la escala de producción (sin ser pilotos o industriales)
- Tabla de resultados en la que se refleje lo siguiente:
 - Identificación de los lotes
 - Fecha de fabricación de los lotes
 - Fecha de ejecución de cada uno de los análisis
 - Resultados obtenidos en cada uno de los análisis realizados
- Conclusiones en cuanto a la propuesta sobre las condiciones de almacenamiento y al período de validez propuesto.

En todo caso, se tendrá en consideración lo planteado en las Regulaciones No. 23-2000 Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Nuevos y Conocidos, la No. 24-2000 Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Nuevas Sustancias Farmacéuticas Activas y la No. 25-2000 Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Biológicos y Biotecnológicos, emitidas por el CECMED.

Certificados analíticos.

Se adjuntarán los certificados analíticos en concordancia con las especificaciones de calidad para:

- Principio(s) activo(s)
- Producto en proceso, si procede
- Producto terminado
- Sustancia(s) de referencia(s)

Todos los certificados deben incluir:

- Nombre de la sustancia o el producto y su etapa de elaboración.
- Identificación del lote.
- Fecha y lugar de fabricación.
- Tamaño del lote.
- Índices de calidad evaluados (físicos, químicos, biológicos y microbiológicos) con sus límites de aceptación y resultados obtenidos.
- Vencimiento, cuando proceda.

- Fecha y lugar de análisis, firma del analista, supervisor y decisión de conformidad o no con las especificaciones.
- Referencia bibliográfica.

PARTE III. INFORMACION PRECLINICA

III.A. TOXICOLOGÍA

La inocuidad de los productos alergénicos desde el punto de vista toxicológico, será evaluada de acuerdo a los lineamientos aplicables a otros productos de administración parenteral. Los productos alergénicos indicados en la realización de pruebas de punción cutánea constituyen la excepción.

Se incluirán estudios de toxicología aguda para los productos destinados al diagnóstico por vía intradérmica, y toxicología subaguda (subcrónica) para aquellos dirigidos a la inmunoterapia.

El concepto de familia taxonómica podrá aplicarse para a los estudios anteriormente referidos.

III.A. 1. Toxicología Aguda

Para cumplir con los requisitos de esta prueba, se utilizarán dos especies de animales (ej.: ratones, curieles, ratas). Se inyectará una dosis por Kg de peso corporal, 300 - 3000 veces superior a la dosis máxima para uso clínico. Los animales serán observados durante 1 - 2 semanas y su ganancia o pérdida de peso será reportada. Posteriormente los animales se someterán a un examen anátomo-patológico macroscópico postmortem y se presentarán los resultados del mismo.

III.A. 2. Toxicología Subaguda

En esta prueba la dosis a administrar será 1/10 a 1/20 veces la usada en el estudio de toxicología aguda. La administración se realiza diariamente durante 3-4 semanas, o alternativamente la inyección se realizará una vez a la semana. El período de administración se extenderá durante al menos 12 semanas. Después del sacrificio, los animales se examinarán de la forma descrita en el acápite anterior. Se realizará un examen histopatológico, según se requiera.

PARTE IV. INFORMACION CLINICA

IV. A. FARMACOLOGIA HUMANA

Por las características de estos producto, no se requiere, generalmente, información sobre el perfil farmacocinético, ni resultados de estudios farmacodinámicos (Fase I). No obstante, cualquier información que se tenga sobre estudios farmacológicos, se incorporará al expediente.

IV. B. ENSAYOS CLINICOS

Generalidades

El concepto de familia taxonómica podrá aplicarse para los estudios clínicos de productos alergénicos. De esa forma, los datos obtenidos para un miembro de una familia podrán ser extrapolables a otros miembros de la misma, siempre que se justifique dicho proceder.

- Los ensayos clínicos se diferenciarán por la indicación del alérgeno, ya sea con fines diagnóstico o terapéutico.
- El número de ensayos clínicos para establecer la eficacia terapéutica dependerá del tipo de extracto, la naturaleza de la enfermedad y la capacidad de los métodos de evaluación utilizados, entre otros factores a tener en consideración durante la evaluación.
- Se presentarán los resultados y resúmenes de los estudios clínicos de modo independiente, incluyendo también los no finalizados.
- Se incluirán los informes finales con la descripción detallada de los principales aspectos del protocolo y los métodos analíticos utilizados, haciendo énfasis en el diseño de la investigación y el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas:
 - ◇ Características de la población estudiada.
 - ◇ Criterios diagnósticos, de inclusión, de exclusión y salida del estudio bien definidos para la selección adecuada de la población en estudio.
 - ◇ Resultados en términos de eficacia, con mediciones objetivas, independientemente de los resultados de la evaluación clínica y biológica, y otros criterios.
 - ◇ Resultados clínicos y biológicos relativos a la seguridad, con información sobre la naturaleza y frecuencia de las reacciones adversas.
 - ◇ Evaluación estadística de los resultados.
 - ◇ Presentación de los resultados clínicos y de laboratorio en forma de tablas.
 - ◇ Discusión y conclusiones.
 - ◇ Anexos.
 - ◇ Datos individuales de los pacientes.
- Los estudios clínicos en medicamentos de categoría B (Preparaciones de Combinaciones de Alérgenos) o para los tratamientos combinados, deben demostrar el valor terapéutico de la combinación y las ventajas de esta preparación sobre el uso individual de cada uno de ingredientes, en la mayoría de los pacientes en los que se ha estudiado.
- Los esquemas de dosis recomendados deberán ser avalados por los estudios realizados. En el caso de los niños, embarazadas y otras poblaciones especiales, se requiere de estudios en este tipo de pacientes.

IV.B.1. Ensayos Clínicos con Productos para fines Diagnósticos

- Los ensayos clínicos con productos alergénicos para fines diagnósticos, demostrarán que los extractos alergénicos utilizados son capaces de diagnosticar la alergia hacia el alérgeno en cuestión, con una sensibilidad y especificidad adecuada. Las pruebas diagnósticas son utilizadas para confirmar o excluir la presencia de anticuerpos IgE específicos.

- En la información que se presente con motivo de la solicitud de Registro de extractos alérgicos con fines diagnósticos, se tendrán en cuenta los siguientes criterios:
 - ◊ Realizar estudios abiertos, aleatorizados o no, controlados con un grupo de individuos no alérgicos.
 - ◊ Emplear pruebas de provocación como “patrón oro”, solamente cuando las mismas no representen un riesgo injustificado para el paciente y cuando los resultados de las mismas sean debidamente confiables.
 - ◊ Determinar la eficacia del diagnóstico por los valores de sensibilidad y especificidad.
 - ◊ Estudiar un número de pacientes en ambos grupos, que permita determinar con suficiente precisión los valores de sensibilidad y especificidad prefijados como adecuados.
 - ◊ Los ensayos permitirán definir el tamaño óptimo de la reacción (cut off) para considerar la prueba positiva, en cuanto a sensibilidad y especificidad (curva ROC).
 - ◊ La prueba de punción cutánea con productos estandarizados, conjuntamente con la historia clínica, se considerará como un “patrón oro” para el resto de las pruebas de diagnóstico tanto *in vivo* como *in vitro*.

IV.B. 2. Ensayos Clínicos con Productos para fines Terapéuticos

- El objetivo de estos estudios es demostrar el valor terapéutico del producto y establecer un esquema de dosis efectivo y seguro.
- El número de estudios necesarios para establecer la eficacia terapéutica dependerá del tipo de extracto, la naturaleza de la enfermedad, la confiabilidad de los métodos de evaluación, y otras variables relacionadas con el efecto terapéutico.
- Los resultados de los estudios presentados deberán incluir un número de pacientes que sea suficiente para realizar el análisis estadístico de cada uno de los ensayos.
- El efecto terapéutico debe ser evaluado apropiadamente por métodos objetivos, sin embargo los parámetros de laboratorio solamente, no son evidencias suficientes de la eficacia clínica. Aunque existen datos que demuestran una relación entre los cambios en los niveles de algunos anticuerpos séricos (IgE, IgG₄) y la mejoría clínica, los mismos no son aún concluyentes, puesto que frecuentemente los efectos clínicos surgen con anterioridad a dichos cambios. En específico la reducción de la IgE total o específica, así como el aumento de la IgG₄ específica están relacionados con una inmunoterapia exitosa, aunque los mismos no deben emplearse como criterios de eficacia clínica.
- La duración del estudio dependerá del propósito del ensayo y de la naturaleza del producto alérgico.
- En el caso de extractos de alérgenos conocidos internacionalmente, cuya composición y materiales de partida sean similares a los existentes en el mercado y cuando exista información de su efectividad terapéutica en la literatura científica internacional, se evaluará la factibilidad de realización de estudios clínicos de Fase II o III. En estas situaciones, se hará una valoración caso a caso.

IV. C INFORMACION SOBRE ESTUDIOS DE POST COMERCIALIZACION

- a) Durante la comercialización del producto, el Titular del Registro informará al CECMED sobre la aparición de efectos adversos imprevistos, asociados con la utilización misma en las indicaciones y regímenes posológicos aprobados y que pudieran implicar restricciones en su uso futuro.
- b) Cuando se realicen estudios de post comercialización, la información sobre los mismos incluirá lo siguiente:
 - Número de pacientes expuestos
 - Evaluación de reacciones adversas y de sus notificaciones
 - Estudio de la influencia de los factores fisiopatológicos
 - Estudios de impacto en el Sistema Nacional de Salud, cuando proceda

V. INFORMACION SOBRE EL ROTULADO DE PRODUCTOS ALERGENICOS

1. Nombre del producto. Si el producto se presenta con nombre comercial, debe señalarse también el nombre genérico y el nombre científico del género y la especie de la fuente alergénica de donde se obtuvo la(s) sustancia(s) biológicamente activa(s).
2. Número de unidades, dosis y número de dosis (de ser posible, se debe ser lo más preciso posible), peso, potencia o volumen contenido en el envase, según se aplique.
3. Contenido en cuanto a la (las) sustancia(s) biológicamente activa(s), expresada en el sistema Internacional de Unidades (siempre que sea posible), u otras unidades (ej.: unidades de actividad biológica).
4. Naturaleza y cantidad del adyuvante, preservos y cualquier otra sustancia agregada que pueda ser susceptible de causar reacciones adversas.
5. Condiciones de almacenamiento y transportación.
6. Para vacunas de alergenos se declarará si es absorbida o no.
7. Vía de administración del fármaco: punción cutánea, inyección intradérmica (prueba diagnóstica de intradermorreacción), inyección subcutánea (para vacunas).

4. BIBLIOGRAFIA

1. Additional Standards for Miscellaneous Products. 21 CFR PART 680. U.S. Department of Health and Human Services, FDA, CBER, USA.
2. Allergen Preparations. Nordic Guidelines. Prepared by the Nordic Council on Medicines (NLN Publications No 23) in cooperation with the Drug Regulatory Authorities in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. 2nd Edition. January 1989.
3. Guidelines for ATC Classification and Assignment. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Oslo 1996.
4. Guidance for Industry on the Content and Format of Chemistry, Manufacturing and Controls Information and Establishment Description Information for an Allergenic Extract or Allergen Patch Test. U.S. Department of Health and Human Services, FDA, CBER, USA. April 1999.
5. Guidance for Reviewers on Potency Limits for Standardized Dust Mite and Grass Allergen Vaccines: A Revised Protocol (draft guidance). U.S. Department of Health and Human Services, FDA, CBER, USA. January 2000.
6. Note for Guidance on Allergen Products. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). CPMP/BWP/243/96. London, England. March 1996.
7. Productos Alergénicos. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. European Commission. 1992.
8. Productos Alergenos (monografía). Real Farmacopea Española, 1era Edición. 1997.
9. Regulación No. 14-98 Textos para Materiales de Envase Impresos e Información para Medicamentos de Uso Humano de Producción Nacional. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). 1998.
10. Regulación No. 21-00 Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). 2000.
11. Requisitos para las Solicitudes de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). 1998.
12. Requisitos para las Solicitudes de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). 2000.
13. WHO Position Paper on Allergen Immunotherapy: Therapeutic Vaccines for Allergic Diseases (draft 7). World Health Organization. January 1997.
14. Zinsser Microbiology. 20a edición. Editorial Médica Panamericana S.A. Marzo 1994